

SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA SUBSTANCJI CZYNNYCH WYKORZYSTYWANYCH W PRODUKTACH LECZNICZYCH

Użyte w załączniku określenia oznaczają:

- 1) data powtórznego (ponownego) badania – termin, do upływu którego materiał będzie ponownie zbadany w celu sprawdzenia, czy jest nadal przydatny do użycia;
- 2) Dział Jakości – jednostka organizacyjna przedsiębiorstwa, strukturalnie i funkcjonalnie niezależna od produkcji, pełniąca funkcje zapewnienia jakości i kontroli jakości, przy czym funkcję tę może pełnić również wyznaczona osoba albo grupa osób, w zależności od wielkości i struktury organizacyjnej przedsiębiorstwa;
- 3) jałowość – brak obecności żywych organizmów; warunki przeprowadzania badań jałowości są podane w Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej;
- 4) kalibracja – wykazanie, że dany instrument lub urządzenie daje wyniki w określonych granicach w porównaniu z wynikami uzyskanymi dla wzorca w odpowiednim zakresie pomiarów;
- 5) kontrola jakości – sprawdzenie lub test mające na celu potwierdzenie wymagań specyfikacji;
- 6) kryteria akceptacji – limity ilościowe, zakresy lub inne odpowiednie środki pozwalające na ocenę wyników badań;
- 7) krytyczny – etap procesu, warunki procesu, wymagane badanie lub inny, istotny parametr lub element, który ma być kontrolowany w oparciu o wyznaczone kryteria w celu zapewnienia, że substancja czynna spełnia wymagania specyfikacji;
- 8) kwalifikacja – działanie mające na celu wykazanie i udokumentowanie, że urządzenia lub instalacje pomocnicze są odpowiednio zainstalowane, pracują właściwie, a ich działanie rzeczywiście prowadzi do uzyskania oczekiwanych wyników, przy czym kwalifikacja jest częścią walidacji, lecz poszczególne, pojedyncze etapy kwalifikacji nie stanowią procesu walidacji;
- 9) kwarantanna – przechowywanie oddzielonych fizycznie lub administracyjnie materiałów w okresie oczekiwania na decyzję o ich zwolnieniu lub odrzuceniu;
- 10) materiały pomocnicze – materiały, z wyłączeniem rozpuszczalników, używane podczas prowadzenia procesu wytwarzania produktu pośredniego lub substancji czynnej, które same nie uczestniczą w reakcji chemicznej lub biologicznej (na przykład filtry, węgiel aktywowany itp.);
- 11) materiał – surowce (materiały wyjściowe, odczynniki, rozpuszczalniki), materiały pomocnicze, produkty pośrednie, substancje czynne oraz materiały opakowaniowe i etykiety;
- 12) materiał opakowaniowy – materiał chroniący produkt pośredni lub substancję czynną podczas magazynowania i transportu;
- 13) numer serii (albo numer szarży) – unikalna kombinacja liczb, liter lub symboli, która identyfikuje serię (albo szarżę) i umożliwia odtworzenie historii produkcji i dystrybucji danej serii (albo szarży);
- 14) obciążenie biologiczne – ilość i rodzaj (przypadkowych lub nieprzypadkowych) drobnoustrojów obecnych w surowcach, materiałach wyjściowych do produkcji substancji czynnej, w produktach pośrednich lub w substancjach czynnych, przy czym obciążenie mikrobiologiczne nie powinno być uważane za zanieczyszczenie, chyba że został przekroczony określony dopuszczalny jego poziom lub zostały wykryte mikroorganizmy, których obecność jest niedopuszczalna;
- 15) odchylenie – odstępstwo od zatwierdzonej instrukcji lub ustalonego wymagania;
- 16) podpis – podpis określonej osoby, która dokonała przeglądu danej czynności; może on być dokonany w formie inicjałów, pełnego odręcznego podpisu, osobistej pieczętki lub bezpiecznego podpisu elektronicznego weryfikowanego za pomocą kwalifikowanego certyfikatu;
- 17) procedura – udokumentowany opis działań, które mają być wykonane, środków ostrożności, które mają być podjęte, oraz pomiarów, które mają być wykonane, pozostających w bezpośrednim lub pośrednim związku z wytwarzaniem produktu pośredniego lub substancji czynnej;
- 18) produkcja – wszystkie operacje związane z przygotowaniem substancji czynnej począwszy od przyjęcia materiałów poprzez przetwarzanie i pakowanie substancji czynnej;
- 19) produkt pośredni – materiał uzyskany podczas etapów produkcji substancji czynnej, który ulega dalszym przemianom cząsteczkowym lub oczyszczaniu, zanim stanie się substancją czynną. Produkty pośrednie mogą być wydzielane lub nie – wymagania odnoszą się tylko do tych produktów pośrednich, które są wytwarzane od etapu, który wytwórca substancji czynnej zdefiniował jako początek jej wytwarzania;

- 20) profil zanieczyszczeń – opis zidentyfikowanych i niezidentyfikowanych zanieczyszczeń znajdujących się w substancji czynnej;
- 21) przerabianie – poddanie produktu pośredniego lub substancji czynnej, niespełniających określonych norm lub wymagań odpowiedniej specyfikacji, jednemu lub kilku etapom procesu różniącego się od ustalonego procesu wytwarzania (na przykład rekryształizacja przy użyciu innego rozpuszczalnika), tak aby otrzymać zadowalającą jakość produktu pośredniego lub substancji czynnej;
- 22) powtórne przetwarzanie – wprowadzanie produktu pośredniego lub substancji czynnej, także niespełniających wymagań odpowiedniej specyfikacji, z powrotem do procesu i przetworzenie poprzez powtórzenie krystalizacji lub innych operacji o charakterze chemicznym lub fizycznym (destylacji, filtracji, chromatografii, mielenia), będących etapem rutynowego procesu produkcyjnego, przy czym kontynuacja procesu jest możliwa po uzyskaniu wyników kontroli wewnątrzprocesowej (obejmującej monitorowanie i, jeśli to właściwe, korygowanie procesu wytwarzania w celu zapewnienia, że produkt pośredni lub substancja czynna odpowiada wymaganiom własnej specyfikacji) wskazujących, że dany etap nie został zakończony i jest normalnym procesem;
- 23) protokół walidacji – sporządzony w formie pisemnej plan określający sposób prowadzenia walidacji i definiujący kryteria akceptacji;
- 24) rozpuszczalnik – nieorganiczny lub organiczny płyn stosowany jako nośnik do przygotowania roztworów lub zawiesin;
- 25) roztwór macierzysty – ciekle pozostałość po procesach krystalizacji lub izolowania, przy czym roztwór macierzysty może zawierać nieprzereagowane materiały, produkty pośrednie, pewną ilość substancji czynnej lub zanieczyszczenia i może on być wykorzystywany do dalszego przerobu;
- 25) szarża – określona ilość materiału wytworzonego w procesie lub serii procesów w taki sposób, że można oczekiwać, iż jest jednorodna w określonych granicach (w przypadku ciągłego wytwarzania, szarża może odpowiadać określonej części produkcji, a wielkość szarży może być zdefiniowana poprzez ustaloną ilość lub ilość wytworzoną w ustalonym przedziale czasowym);
- 26) specyfikacja – wykaz badań, odnośników do procedur analitycznych oraz odpowiednich kryteriów akceptacji, wyrażonych jako graniczne wartości liczbowe, zakresy lub inne kryteria odpowiednie dla opisanego badania, przy czym specyfikacja ustanawia wymagania, które materiał ma spełniać, żeby uznać, że jest odpowiedni do swojego przeznaczenia („zgodność ze specyfikacją” oznacza, że materiał badany za pomocą wymienionych w niej metod analitycznych spełnia przyjęte kryteria akceptacji);
- 27) surowiec – oznacza wszelkie substancje, odczynniki lub rozpuszczalniki przeznaczone do stosowania podczas wytwarzania substancji czynnej, z których dana substancja czynna nie jest bezpośrednio wytwarzana lub ekstrahowana;
- 28) system komputerowy – składający się z wielu elementów sprzęt komputerowy i związane z nim oprogramowanie, przy czym części składowe systemu komputerowego są zaprojektowane i połączone w jedną funkcjonalną całość dla wykonywania określonego zadania lub wielu zadań;
- 29) system skomputeryzowany – proces albo operacja zintegrowana z systemem komputerowym;
- 30) termin ważności – data zamieszczona na opakowaniu lub etykiecie substancji czynnej, określająca czas, podczas którego oczekuje się, że substancja czynna utrzyma specyfikację ustaloną na koniec okresu trwałości, jeżeli będzie przechowywana w określonych warunkach i po upływie której substancja nie powinna być użyta;
- 31) walidacja – udokumentowany program dający wysoki stopień pewności, że określony proces, metoda lub system będzie w sposób powtarzalny prowadzić do otrzymania wyników spełniających określone kryteria akceptacji;
- 32) wydajność oczekiwana – przewidywana ilość materiału wytworzonego na odpowiednim etapie produkcji lub procent teoretycznej wydajności wyznaczony dla tego etapu, na podstawie uprzednio uzyskanych danych laboratoryjnych, danych z produkcji serii pilotażowych lub wcześniej realizowanych rutynowych produkcji;
- 33) wytwórca kontraktowy – wytwórca wykonujący niektóre etapy wytwarzania na zlecenie oryginalnego wytwórcy;
- 34) wzorzec pierwotny – substancja, której tożsamość i wysoki stopień czystości wykazano na drodze szczegółowych badań analitycznych; może on być uzyskany z oficjalnie rozpoznawanego źródła lub przygotowany na drodze syntezy lub uzyskany z istniejącego materiału produkcyjnego charakteryzującego się wysoką czystością lub otrzymany na drodze oczyszczenia (puryfikacji) istniejącego materiału produkcyjnego;
- 35) wzorzec wtórny – substancja o ustalonej jakości i czystości, wykazanej przez porównanie do wzorca pierwotnego, używana jako wzorzec w rutynowych analizach;

- 36) zanieczyszczenie – niepożądane wprowadzenie zanieczyszczeń o charakterze chemicznym, mikrobiologicznym lub ciał obcych, do lub na surowiec, produkt pośredni lub podczas produkcji substancji czynnej, pobierania prób, pakowania lub przepakowywania, przechowywania lub transportu;
- 37) zanieczyszczenie krzyżowe – zanieczyszczenie materiału lub produktu innym materiałem lub produktem;
- 38) zapewnienie jakości – suma organizacyjnych ustaleń poczynionych w celu zapewnienia, że wszystkie substancje czynne mają jakość wymaganą dla ich zamierzonego wykorzystania, oraz że systemy jakości są utrzymywane.

WYMAGANIA DLA SUBSTANCJI CZYNNYCH WYKORZYSTYWANYCH JAKO MATERIAŁY WYJŚCIOWE

1. Wstęp

1.1 Cel

Celem niniejszego załącznika jest sformułowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania w zakresie wytwarzania substancji czynnych, w ramach odpowiedniego Systemu Zarządzania Jakością.

Sformułowanie poniższych wymagań ma na celu zapewnienie, że wytworzone substancje czynne spełniają oczekiwane lub stawiane im wymagania pod względem jakości i czystości.

1.2 Zakres

Niniejszy załącznik dotyczy wytwarzania substancji czynnych, wykorzystywanych w produktach leczniczych. Ma on zastosowanie do produkcji jałowych substancji czynnych, tylko do etapu bezpośrednio poprzedzającego uzyskanie jałowości. Sterylizacja i przetwarzanie aseptyczne sterylnych substancji czynnych nie są objęte tym załącznikiem, jednak powinny być przeprowadzane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, określonymi w załączniku nr 2 do rozporządzenia oraz ze szczególnym uwzględnieniem wymagań zawartych w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksie 1.

W przypadku ektoparazytów do użytku weterynaryjnego mogą zostać zastosowane inne standardy, które zapewnią, że materiał jest odpowiedniej jakości.

Załącznik nie dotyczy pełnej krwi i osocza. Wymagania dla nich opisano w przepisach dotyczących jakości i bezpiecznego pobierania, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania krwi ludzkiej i składników krwi i w wymogach technicznych określających szczegółowe wymagania dla poboru i badania krwi, jednakże odnoszą się one do substancji czynnych, dla których materiałem wyjściowym była krew lub osocze. Niniejszy załącznik nie ma zastosowania do produktów leczniczych pakowanych luzem. Stosuje się go do wszystkich innych czynnych materiałów wyjściowych nieujętych w przepisach załącznika nr 5 do rozporządzenia, a w szczególności zawartych w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksach 2–7, określających dodatkowe wymagania dla pewnych rodzajów substancji czynnych.

Pkt 17 niniejszego załącznika określa wymagania dla przedsiębiorstw, które między innymi dystrybuują, magazynują substancje czynne i produkty pośrednie. Te wymagania są rozszerzone o wymagania Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej dla substancji czynnych używanych do wytwarzania produktów leczniczych, z wyłączeniem produktów leczniczych weterynaryjnych.

Pkt 19 niniejszego załącznika określa wytyczne mające zastosowanie wyłącznie do produkcji substancji czynnych stosowanych do wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych do badań klinicznych (badane produkty lecznicze).

Materiał wyjściowy podczas produkcji substancji czynnej, stanowi surowiec, produkt pośredni lub substancję czynną, wykorzystywaną do wytworzenia danej substancji czynnej w ten sposób, że w trakcie procesu produkcyjnego jego cząsteczka jest wbudowywana jako istotny element struktury danej substancji czynnej.

Jednocześnie materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej może być artykułem powszechnie dostępnym, materiałem kupowanym od jednego lub większej liczby dostawców w oparciu o umowę lub też może być produkowany w miejscu wytwarzania danej substancji czynnej. Materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej ma zwykle zdefiniowane własności chemiczne i budowę strukturalną. Wytwórca danej substancji czynnej powinien określić i udokumentować uzasadnienie wyboru etapu procesu, w którym rozpoczyna się produkcja substancji czynnej. Dla procesów syntezy jest to etap, w którym materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej zostaje wprowadzony do procesu. Dla innych procesów (fermentacji, ekstrakcji, puryfikacji) uzasadnienie powinno być opracowane indywidualnie dla każdego przypadku. W tabeli 1 przedstawiono wymagania odnośnie do etapu, w którym materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej jest zwykle wprowadzany do procesu.

Począwszy od tego etapu, kolejne etapy procesu wytwarzania związków pośrednich lub substancji czynnej prowadzi się zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, określonymi w niniejszym

załączniku. Zastosowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania obejmuje walidację etapów krytycznych procesu, mających wpływ na jakość wytwarzanej substancji czynnej. Wybór przez przedsiębiorcę danego etapu do walidacji nie jest jednoznaczny z uznaniem tego etapu za etap krytyczny. Wymagania zawarte w niniejszym załączniku zwykle będą miały zastosowanie do etapów przedstawionych w tabeli 1 na szarym tle. Nie oznacza to, że wszystkie te etapy mają być wykonane. Nacisk na przestrzeganie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania podczas wytwarzania substancji czynnej zwiększa się wraz z zaawansowaniem procesu, w kierunku od etapów początkowych produkcji do etapów końcowych – oczyszczania wytworzonej substancji czynnej i jej pakowania. Procesy fizyczne, którym są poddawane substancje czynne, takie jak granulacja, powlekanie, operacje fizyczne prowadzące do uzyskania żądanej wielkości cząstek (mielenie, mikronizacja), powinny być przeprowadzane co najmniej zgodnie ze standardami określonymi w niniejszym załączniku. Niniejszy załącznik nie ma zastosowania do etapów produkcji przed wprowadzeniem materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej.

Tabela 1: Zastosowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania do produkcji substancji czynnych

Rodzaj wytwarzania	Zastosowanie wymagań do etapów (pokazanych na szarym tle) występujących w danym sposobie wytwarzania				
Wytwarzanie na drodze syntezy chemicznej	Produkcja „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej”	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Produkcja związków pośrednich (półproduktów)	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Pozyskiwanie substancji czynnej z surowców pochodzenia zwierzęcego	Pobieranie narządów, płynów lub tkanek	Rozdrabnianie, mieszanie lub obróbka wstępna	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Pozyskiwanie substancji czynnej na drodze ekstrakcji z surowców roślinnych	Zbieranie roślin	Rozdrabnianie i ekstrakcja wstępna	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Używanie ekstraktów ziołowych jako substancji czynnych	Zbieranie roślin	Rozdrabnianie i ekstrakcja wstępna		Ekstrakcja	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Wytworzenie substancji czynnej składającej się z rozkruszonych lub sproszkowanych ziół	Zbieranie roślin lub uprawa i zbieranie roślin	Cięcie Rozkruszenie			Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Biotechnologia: Fermentacja lub hodowla komórkowa	Założenia macierzystego banku komórkowego i roboczego banku komórkowego	Utrzymywanie roboczego banku komórkowego	Hodowla komórkowa lub fermentacja	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
„Klasyczna”	Założenie		Wprowadzenie	Wydzielanie	Przetwarzanie

fermentacja ukierunkowana na produkcję substancji czynnej	banku komórkowego	Utrzymywanie banku komórkowego	komórek do procesu fermentacji	(izolacja i oczyszczanie)	fizyczne i pakowanie
---	----------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	------------------------------	-------------------------

Wzrastające wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania

>

2. Zarządzanie jakością

2.1 Wymagania ogólne

- 2.10 Za jakość są odpowiedzialne wszystkie osoby uczestniczące w wytwarzaniu.
- 2.11 Wytwórca powinien utworzyć, udokumentować i wdrożyć skuteczny System Zarządzania Jakością, obejmujący aktywny udział kierownictwa przedsiębiorstwa oraz pracowników związanych z wytwarzaniem.
- 2.12 System Zarządzania Jakością obejmuje strukturę organizacyjną, procedury, procesy i zasoby, jak również działania konieczne do zapewnienia, że substancja czynna będzie spełniała oczekiwane wymagania specyfikacji dotyczące jej jakości i czystości. Wszystkie działania dotyczące jakości są zdefiniowane i udokumentowane.
- 2.13 W przedsiębiorstwie istnieje dział lub działy zarządzania jakością, niezależne od Działu Produkcji, odpowiedzialne za zapewnienie jakości i kontrolę jakości. Powyższe funkcje mogą być realizowane przez odrębne działy zapewnienia jakości i kontroli jakości lub mogą być pełnione przez jedną osobę lub jeden zespół, w zależności od wielkości i struktury przedsiębiorstwa.
- 2.14 Są określone osoby upoważnione do zwalniania produktów pośrednich i substancji czynnych.
- 2.15 Wszystkie działania związane z jakością są rejestrowane w czasie ich wykonywania.
- 2.16 Każde odchylenie od ustalonych procedur jest udokumentowane i wyjaśnione. Krytyczne odchylenia są zbadane, a postępowanie wyjaśniające i wnioski są udokumentowane.
- 2.17 Żaden materiał nie może być zwolniony i użyty w produkcji przed uzyskaniem pozytywnych wyników oceny przeprowadzonej przez Dział Jakości. Dopuszcza się odstępianie od tego wymagania, jeżeli istnieje system pozwalający na takie użycie (zwalnianie z kwarantanny opisane w pkt 10.20 lub użycie surowców albo produktów pośrednich przed zakończeniem badań jakościowych i oceną ich wyników).
- 2.18 Istnieją procedury niezwłocznego informowania odpowiedzialnego kierownictwa o przewidzianych przepisami okresowych inspekcjach, istotnych niezgodnościach w zakresie spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, wadach produktu i działaniach podjętych w związku ze stwierdzeniem tych wad (np. o reklamacjach jakościowych, wycofaniach produktu, działaniach wynikających z obowiązujących przepisów itp.).
- 2.19 W celu osiągnięcia odpowiedniej jakości należy zaprojektować i poprawnie wdrożyć System Jakości obejmujący Dobrą Praktykę Wytwarzania, Kontrolę Jakości oraz Zarządzanie Ryzykiem Jakości.

2.2 Zarządzanie Ryzykiem Jakości

- 2.20 Zarządzanie Ryzykiem Jakości polega na systematycznym procesie oceny, kontroli, wymiany informacji oraz przeglądzie każdego ryzyka, które wpływa na jakości substancji czynnej. Zarządzanie Ryzykiem Jakości może odnosić się zarówno do działań, które miały miejsce w przeszłości (retrospektywnie), jak i do działań, które mogą wydarzyć się w przyszłości (prospektywnie).
- 2.21 System Zarządzania Ryzykiem Jakości uwzględnia:
- 1) poziom wiedzy naukowej, doświadczenie w prowadzeniu procesu, a także działania mające na celu zapewnienie ochrony zdrowia pacjenta poprzez komunikację z użytkownikiem substancji czynnej;
 - 2) wkład pracy oraz poziom sformalizowania i dokumentowania procesu zarządzania ryzykiem, które powinny być współmierne do poziomu ryzyka.
- (Przykłady procesów i zastosowań systemu zarządzania ryzykiem jakości można znaleźć w wytycznych Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q9 (Quality Risk Management) i ICH Q10 (Pharmaceutical Quality Systems)).

2.3 Zakres odpowiedzialności Działu Jakości

- 2.30 Działu Jakości powinny uczestniczyć we wszystkich sprawach mających związek z jakością.
- 2.31 Działy Jakości powinny dokonywać przeglądu i zatwierdzać wszystkie dokumenty związane z jakością.
- 2.32 Główne odpowiedzialności każdego z niezależnych działów jakości nie powinny być delegowane do innych działów. Zakres tych odpowiedzialności jest szczegółowo opisany i obejmuje co najmniej następujące obowiązki i uprawnienia:
- 1) zwalnianie lub odrzucanie wszystkich substancji czynnych lub produktów pośrednich do użycia poza kontrolą wytwórcy;

- 2) ustalenie systemu zwalniania lub odrzucania surowców, produktów pośrednich, materiałów opakowaniowych i etykiet;
- 3) dokonywanie przeglądu kompletnych raportów produkcji i kontroli laboratoryjnej danej serii w odniesieniu do krytycznych etapów procesu przed zwolnieniem substancji czynnej do dystrybucji;
- 4) upewnianie się, że odnośnie do krytycznych odchyleń jest przeprowadzane postępowanie wyjaśniające i naprawcze;
- 5) zatwierdzanie wszystkich specyfikacji i głównych instrukcji produkcyjnych;
- 6) zatwierdzanie wszystkich procedur mających wpływ na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych;
- 7) sprawdzanie, czy są prowadzone audyty wewnętrzne (inspekcje własne);
- 8) zatwierdzanie kontraktowych wytwórców produktów pośrednich i substancji czynnych;
- 9) zatwierdzanie zmian mających potencjalny wpływ na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych;
- 10) dokonywanie przeglądu i zatwierdzania protokołów i raportów walidacyjnych;
- 11) sprawdzanie postępowania wyjaśniającego i naprawczego, prowadzonego w przypadku reklamacji;
- 12) sprawdzanie skuteczności systemu stosowanego do utrzymania, konserwacji i kalibracji krytycznego wyposażenia;
- 13) sprawdzanie, czy materiały są poddawane odpowiednim badaniom oraz czy wyniki badań są właściwie dokumentowane;
- 14) sprawdzanie, czy terminy ważności i powtórnego badania oraz warunki przechowywania produktów pośrednich i farmaceutycznych substancji czynnych zostały określone w oparciu o badania stabilności;
- 15) wykonywanie przeglądów jakości produktu (pkt 2.6).

2.4 Zakres odpowiedzialności Działu Produkcji

Odpowiedzialność za działania związane z produkcją jest szczegółowo opisana i obejmuje przynajmniej następujące obowiązki i uprawnienia:

- 1) przygotowanie, przegląd, zatwierdzanie i dystrybucję instrukcji produkcyjnych produktów pośrednich i farmaceutycznych substancji czynnych, zgodnie z obowiązującymi procedurami;
- 2) produkcję substancji czynnych i produktów pośrednich, zgodnie z uprzednio zatwierdzonymi instrukcjami;
- 3) przegląd raportów serii i upewnienie się, że zawierają one kompletne zapisy i wszystkie wymagane podpisy;
- 4) upewnianie się, że wszystkie odchylenia, które wystąpiły podczas produkcji, są zgłoszone i poddane ocenie oraz że krytyczne odchylenia są poddane procedurze wyjaśniającej, a wynikające z niej wnioski są udokumentowane;
- 5) sprawdzanie, czy pomieszczenia produkcyjne są czyszczone i, jeżeli to potrzebne, dezynfekowane;
- 6) sprawdzenie, czy niezbędne kalibracje są wykonywane i czy jest przechowywana dokumentacja dotycząca kalibracji;
- 7) sprawdzenie, czy przeprowadzana jest konserwacja pomieszczeń i urządzeń oraz czy jest przechowywana dokumentacja dotycząca konserwacji;
- 8) sprawdzenie, czy protokoły i raporty walidacyjne są przeglądane i zatwierdzane;
- 9) dokonywanie oceny proponowanych zmian dotyczących produktu, procesu lub wyposażenia;
- 10) sprawdzenie, czy jest przeprowadzana kwalifikacja nowych i, o ile jest to potrzebne, poddanych modyfikacjom pomieszczeń i urządzeń.

2.5 Audyty wewnętrzne (inspekcje własne)

2.50 W celu zweryfikowania zgodności warunków wytwarzania substancji czynnych z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania są przeprowadzane regularne audyty wewnętrzne, zgodnie z zatwierdzonym harmonogramem.

2.51 Wyniki audytów i zalecenia dotyczące działań naprawczo-korygujących są udokumentowane i przedstawione odpowiedzialnemu kierownictwu przedsiębiorstwa. Zatwierdzone działania naprawczo-korygujące są skutecznie i terminowo wdrożone.

2.6 Przegląd jakości produktu

2.60 Przeprowadza się regularne przeglądy jakości substancji czynnych w celu obiektywnej oceny procesu ich wytwarzania. Takie przeglądy powinny być przeprowadzane raz do roku i dokumentowane. Przeprowadza się co najmniej przegląd:

- 1) wyników kontroli krytycznych etapów procesu i wyników badań krytycznych własności substancji czynnych;
- 2) wszystkich serii, które nie spełniły wymagań określonych w zatwierdzonych specyfikacjach;
- 3) wszystkich odchyleń krytycznych oraz niezgodności, oraz dotyczących ich prowadzonych postępowań wyjaśniających;

- 4) wszystkich zmian wprowadzonych do procesu lub metod analitycznych;
 - 5) wyników monitorowania stabilności;
 - 6) wszystkich zwrotów, reklamacji i serii wycofanych, spowodowanych zastrzeżeniami dotyczącymi jakości;
 - 7) skuteczności wdrożonych działań naprawczo-korygujących.
- 2.61 Wyniki przeglądu należy ocenić. Ocena wyników przeglądu powinna być podstawą do stwierdzenia potrzeby przeprowadzenia rewalidacji lub określonych działań korygujących. Należy udokumentować powody, dla których podejmuje się działania korygujące. Zatwierdzone działania korygujące wdraża się skutecznie i terminowo.

3. Personel

3.1 Kwalifikacje pracowników

- 3.10 Wytwórca zatrudnia wystarczającą liczbę odpowiednio wykształconych, przeszkolonych i doświadczonych pracowników, posiadających kwalifikacje niezbędne do prawidłowego wytwarzania produktów pośrednich i substancji czynnych oraz sprawowania właściwego nadzoru.
- 3.11 Zakres odpowiedzialności i kompetencji pracowników zatrudnionych przy wytwarzaniu produktów pośrednich i substancji czynnych jest jednoznacznie zdefiniowany i opisany.
- 3.12 Pracownikom zapewnia się regularne szkolenia, prowadzone przez wykwalifikowane osoby. Szkolenia dotyczą co najmniej czynności wykonywanych przez pracowników oraz wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązujących pracowników na ich stanowiskach pracy. Przechowuje się zapisy z prowadzonych szkoleń. Skuteczność szkolenia jest okresowo oceniana.

3.2 Higiena pracowników

- 3.20 Pracownicy znają i stosują wymagania higieny osobistej i zdrowotnej.
- 3.21 Pracownicy noszą czyste ubrania, odpowiednie do wykonywanych przez nich czynności wytwarzania. Ubrania są zmieniane, w miarę potrzeb. Pracownicy stosują dodatkowe środki ochronne, takie jak okrycia głowy, twarzy, dłoni i ramion, gdy jest to konieczne dla zabezpieczenia produktów pośrednich i substancji czynnych przed zanieczyszczeniem.
- 3.22 Pracownicy powinni unikać bezpośredniego kontaktu z produktami pośrednimi lub substancjami czynnymi.
- 3.23 Palenie tytoniu, jedzenie, picie, żucie i przechowywanie żywności jest ograniczone do wyznaczonych miejsc oddzielonych od pomieszczeń, w których wytwarza się produkty pośrednie lub substancje czynne.
- 3.24 Pracownicy cierpiący na choroby zakaźne lub mający otwarte zmiany na odsłoniętej powierzchni ciała nie podejmują czynności, których wykonanie może spowodować obniżenie jakości substancji czynnych. Osoba, u której (w toku obserwacji prowadzonej przez przełożonego lub w wyniku badania lekarskiego) stwierdzono chorobę lub występowanie otwartych zmian, jest odsunięta od czynności, w których schorzenia te mogłyby niekorzystnie wpłynąć na jakość substancji czynnych. Odsunięcie pracownika od czynności związanych z produkcją trwa do czasu zagojenia się zmian, wyzdrowienia lub stwierdzenia przez lekarza, że przywrócenie pracownika nie wpłynie ujemnie na bezpieczeństwo i jakość substancji czynnych.

3.3 Konsultanci

- 3.30 Konsultanci udzielający porad dotyczących wytwarzania i kontroli produktów pośrednich lub substancji czynnych mają właściwe wykształcenie, przeszkolenie i doświadczenie oraz odpowiednią wiedzę, aby móc doradzać w zakresie określonym przy ich zatrudnieniu.
- 3.31 Wytwórca substancji czynnej prowadzi rejestr zawierający następujące dane na temat zatrudnionych konsultantów: imię i nazwisko, adres, kwalifikacje i rodzaj świadczonych przez danego konsultanta usług.

4. Budynki i pomieszczenia

4.1 Projektowanie i budowa

- 4.10 Budynki i pomieszczenia stosowane do wytwarzania produktów pośrednich i substancji czynnych są zlokalizowane, zaprojektowane i zbudowane tak, aby umożliwić i ułatwić czyszczenie, konserwację i prowadzenie operacji produkcyjnych, odpowiednich dla danego procesu i etapu wytwarzania. Pomieszczenia i urządzenia są również tak zaprojektowane, aby zminimalizować ryzyko potencjalnego zanieczyszczenia produktów. Jeżeli dla danego produktu pośredniego lub substancji czynnej istnieją wymagania dotyczące czystości mikrobiologicznej, pomieszczenia są tak zaprojektowane, aby odpowiednio ograniczyć możliwość zanieczyszczeń mikrobiologicznych.
- 4.11 Budynki i pomieszczenia mają wielkość umożliwiającą uporządkowane rozmieszczenie urządzeń i materiałów, w sposób zapobiegający pomieszaniu materiałów i zanieczyszczeniom.

- 4.12 Jeżeli urządzenia produkcyjne zapewniają wystarczającą ochronę materiałów (na przykład systemy zamknięte lub chronione), dopuszcza się możliwość lokalizacji takich urządzeń na zewnątrz budynków.
- 4.13 Przepływ materiałów i personelu w obrębie budynku lub pomieszczeń jest zaplanowany w sposób wykluczający możliwość zanieczyszczeń i pomieszania materiałów.
- 4.14 Są wyznaczone obszary lub stosuje się inne systemy kontrolne do prowadzenia następujących czynności i operacji:
- 1) przyjmowanie, identyfikacja, pobieranie prób i kwarantanna przychodzących materiałów, które oczekują na zwolnienie lub odrzucenie;
 - 2) kwarantanna przed zwolnieniem lub odrzuceniem produktów pośrednich i substancji czynnych;
 - 3) pobieranie prób produktów pośrednich i substancji czynnych;
 - 4) przechowywanie materiałów odrzuconych przed decyzją o ich przeznaczeniu (na przykład zwrócenie, przetworzenie, zniszczenie);
 - 5) przechowywanie materiałów zwolnionych do produkcji;
 - 6) operacje produkcyjne;
 - 7) pakowanie i etykietowanie;
 - 8) badania laboratoryjne.
- 4.15 Pracownicy mają do dyspozycji odpowiednie, czyste umywalnie i toalety. Sanitariaty powinny być wyposażone w ciepłą i zimną wodę, mydło lub detergent, suszarki lub jednorazowe ręczniki. Umywalnie i toalety są łatwo dostępne i oddzielone od pomieszczeń, w których wytwarza się produkty pośrednie i substancje czynne. Zapewniona jest możliwość umycia się pod natryskiem lub zmiany ubrania, jeżeli zaistnieje taka potrzeba.
- 4.16 Czynności laboratoryjne i kontrolne wykonuje się w obszarach oddzielonych od obszarów produkcyjnych. Niektóre obszary laboratoryjne, zwłaszcza wykorzystywane do kontroli procesu, mogą być zlokalizowane w obszarach produkcyjnych pod warunkiem, że czynności produkcyjne nie będą miały wpływu na dokładność pomiarów laboratoryjnych, a działalność laboratorium nie wpłynie niekorzystnie na proces wytwarzania produktów pośrednich i substancji czynnych.

4.2 Instalacje wspomagające

- 4.20 Wszystkie instalacje wspomagające (np. pary wodnej, gazów, sprężonego powietrza oraz ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji), które mogą mieć wpływ na jakość produktu, powinny być kwalifikowane i odpowiednio monitorowane, a w przypadku przekroczenia ustalonych limitów parametrów powinny być podejmowane odpowiednie działania korygujące. Schematy tych instalacji są dostępne.
- 4.21 Jeżeli jest to potrzebne ze względu na jakość produktów pośrednich i substancji czynnych, zapewnia się: odpowiednią wentylację, filtrację powietrza i instalacje wyciągowe. Systemy te są tak zaprojektowane i zbudowane, aby minimalizować ryzyko zanieczyszczeń i zanieczyszczeń krzyżowych, oraz są wyposażone w przyrządy umożliwiające kontrolę ciśnienia powietrza, monitorowanie czystości mikrobiologicznej (jeżeli jest to wymagane) oraz poziomu zanieczyszczeń cząstkami, a także pomiary wilgotności i temperatury, zgodnie z wymaganiami właściwymi dla odpowiedniego etapu produkcji. Szczególną uwagę należy zwrócić na pomieszczenia, w których substancje czynne są ekspozowane w środowisku.
- 4.22 Jeżeli w pomieszczeniach, w których wytwarza się produkty pośrednie i substancje czynne stosowana jest recyrkulacja powietrza w obiegu zamkniętym, należy podejmować właściwe środki, aby kontrolować ryzyko zanieczyszczeń i zanieczyszczeń krzyżowych.
- 4.23 Zamontowane trwale rurociągi są jednoznacznie zidentyfikowane. Identyfikacja polega na oznakowaniu poszczególnych linii, prowadzeniu odpowiedniej dokumentacji, wdrożeniu komputerowych lub alternatywnych systemów kontroli. Rurociągi są rozmieszczone w sposób wykluczający ryzyko zanieczyszczenia produktów pośrednich lub substancji czynnych.
- 4.24 Odpływy kanalizacyjne mają odpowiednie wymiary i są zaopatrzone w syfony lub inne urządzenia, zabezpieczające przed przepływem wstecznym, jeżeli to właściwe.

4.3 Woda

- 4.30 Należy wykazać, że woda stosowana do wytwarzania substancji czynnych ma jakość odpowiednią do jej przeznaczenia.
- 4.31 Jeżeli nie jest to regulowane przez odrębne przepisy, woda stosowana w procesach technologicznych spełnia co najmniej wymagania Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) obowiązujące dla wody pitnej.
- 4.32 Jeżeli woda pitna nie spełnia wymagań jakościowych, niezbędnych dla zapewnienia właściwej jakości wytwarzanych substancji czynnych, i istnieje potrzeba uzdatniania wody, należy zdefiniować i udokumentować oczekiwane parametry fizykochemiczne i mikrobiologiczne uzdatnionej wody, tj. między innymi całkowitą liczbę drobnoustrojów, organizmy niepożądane, których obecność jest niedopuszczalna, lub wymagania dotyczące dopuszczalnego stężenia endotoksyn w wodzie.

4.33 Jeżeli woda stosowana w procesie wytwarzania podlega oczyszczeniu i uszlachetnieniu przez wytwórcę w celu uzyskania odpowiedniej jakości, proces oczyszczania jest zwalidowany i monitorowany z zastosowaniem odpowiednich limitów alarmowych.

4.34 Jeżeli wytwórca niesterylnej substancji czynnej zamierza deklarować lub deklaruje, że niesterylna substancja czynna może być użyta po dalszym przetworzeniu do wyprodukowania jałowego produktu leczniczego, to jakość wody stosowanej do końcowych etapów procesu jej wytwarzania – wydzielania i oczyszczania powinna być monitorowana i kontrolowana w zakresie całkowitej liczby mikroorganizmów, mikroorganizmów chorobotwórczych i endotoksyn.

4.4 Izolacja od otaczającego środowiska – ochrona

4.40 Do produkcji silnie uczulających substancji czynnych, takich jak penicyliny i cefalosporyny, są przeznaczone dedykowane obszary. Obejmują one pomieszczenia, wyposażenie do dostarczania powietrza lub urządzenia do prowadzenia procesu.

4.41 Dedykowane obszary produkcyjne stosuje się wówczas, kiedy występują materiały o charakterze zakaźnym lub substancje czynne o silnym działaniu farmakologicznym lub toksycznym (np. pewne sterydy lub związki cytotoksyczne, stosowane w terapii nowotworów). Stosowanie dedykowanych obszarów do wytwarzania wyżej wymienionych substancji nie jest wymagane, jeżeli zostały wprowadzone i są utrzymywane zwalidowane procedury dezaktywacji tych substancji lub procedury czyszczenia.

4.42 Wytwórca określi i wprowadzi odpowiednie środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym, wynikającym z przemieszczania się np. pracowników i materiałów z jednego obszaru dedykowanego do drugiego.

4.43 Czynności wytwarzania (w tym ważenie, mielenie lub pakowanie) materiałów niefarmaceutycznych o wysokiej toksyczności, takich jak herbicydy i pestycydy, nie będą prowadzone w tych samych zabudowaniach lub przy użyciu tych samych urządzeń, które są używane do produkcji substancji czynnych. Substancje czynne przechowywane są oddzielnie od niefarmaceutycznych silnie toksycznych materiałów, a inne czynności dotyczące takich materiałów są wykonywane w sposób zapewniający ich oddzielenie od substancji czynnych.

4.5 Oświetlenie

4.50 W pomieszczeniach zapewnia się odpowiednie oświetlenie umożliwiające czyszczenie, konserwację i prowadzenie wymaganych operacji.

4.6 Ścieki i odpady

4.60 Ścieki, odpady i inne pozostałości (stałe, ciekłe lub gazowe produkty uboczne procesu produkcyjnego) są usuwane z zabudowań i ich otoczenia w sposób bezpieczny, bez zwłoki i z zachowaniem przepisów sanitarnych i przepisów ochrony środowiska. Pojemniki lub rurociągi dla odpadów są czytelnie i jednoznacznie oznakowane.

4.7 Sanityzacja i konserwacja

4.70 Obiekty, w których odbywa się wytwarzanie produktów pośrednich i substancji czynnych, są utrzymywane w czystości, konserwowane i remontowane.

4.71 Opracowuje się i wprowadza pisemne procedury określające odpowiedzialność za sanityzację, opisujące harmonogramy i metody czyszczenia oraz wyposażenie i materiały stosowane do czyszczenia obiektów i wyposażenia.

4.72 Jeżeli jest to konieczne, należy również opracować i wprowadzić pisemne procedury dotyczące stosowania środków do deratyzacji i dezynsekcji, preparatów grzybobójczych, środków stosowanych do odymiania pomieszczeń oraz do czyszczenia i odkażania w celu zapobiegania zanieczyszczeniu elementów wyposażenia, surowców, materiałów opakowaniowych, etykiet, produktów pośrednich i substancji czynnych.

5. Urządzenia procesowe

5.1 Projektowanie i budowa

5.10 Urządzenia stosowane w wytwarzaniu produktów pośrednich i substancji czynnych są odpowiednio zaprojektowane i mają odpowiednią wielkość. Ich lokalizacja umożliwia prawidłowe użytkowanie zgodnie z przeznaczeniem, a także czyszczenie, sanityzację (jeżeli jest wymagana) i konserwację.

5.11 Urządzenia są skonstruowane w taki sposób, aby powierzchnie mające kontakt z surowcami, produktami pośrednimi lub substancjami czynnymi nie wpływały na jakość produktów pośrednich ani substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań ustalonych specyfikacji.

5.12 Urządzenia produkcyjne należy używać w ich skwalifikowanym zakresie działania.

5.13 Główne urządzenia (np. reaktory, zbiorniki) i zainstalowane na stałe linie produkcyjne, stosowane podczas produkcji produktów pośrednich lub substancji czynnych, są odpowiednio oznakowane.

- 5.14 Materiały pomocnicze związane z działaniem urządzeń, takie jak smary, płyny grzewcze lub chłodnicze, nie mogą mieć kontaktu z produktami pośrednimi lub substancjami czynnymi, tak aby ich stosowanie nie wpływało na jakość produktów pośrednich ani substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań odpowiednich specyfikacji. Wszystkie odchylenia od powyższego są oceniane w celu sprawdzenia, czy nie wywarły one ujemnego wpływu na jakość produktu pośredniego lub substancji czynnej. Jeżeli to możliwe, należy stosować smary i oleje używane w przemyśle spożywczym.
- 5.15 Stosuje się urządzenia zamknięte lub środki ochrony wszędzie tam, gdzie jest to wymagane. Jeżeli są wykorzystywane urządzenia otwarte lub okresowo otwierane, należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia.
- 5.16 Przechowuje się komplet i aktualnych schematów urządzeń i instalacji krytycznych (np. przyrządów pomiarowych i kontrolnych oraz systemów pomocniczych).

5.2 Konserwacja i czyszczenie urządzeń

- 5.20 Są opracowane harmonogramy i wprowadzone procedury (zawierające m.in. określenie zakresu odpowiedzialności) dotyczące konserwacji urządzeń.
- 5.21 Są opracowane i wprowadzone pisemne procedury oraz instrukcje dotyczące czyszczenia urządzeń, a następnie ich dopuszczania do wytwarzania produktów pośrednich i substancji czynnych. Procedury czyszczenia są na tyle szczegółowe, aby umożliwić operatorom czyszczenie każdego typu urządzeń w sposób powtarzalny i skuteczny. Procedury obejmują:
- 1) określenie odpowiedzialności za czyszczenie urządzeń;
 - 2) harmonogramy czyszczenia, obejmujące (o ile jest to zasadne) harmonogramy sanizacji;
 - 3) kompletny opis metod i materiałów, w tym stężenie środków czyszczących stosowanych do czyszczenia urządzeń;
 - 4) jeżeli jest to uzasadnione, instrukcje demontażu i ponownego montażu każdego elementu urządzenia w celu umożliwienia skutecznego czyszczenia;
 - 5) instrukcje usuwania lub niszczenia etykiet identyfikacyjnych stosowanych przy produkcji poprzedniej serii;
 - 6) instrukcje zabezpieczenia czystych urządzeń przed zanieczyszczeniem do czasu ich ponownego użycia;
 - 7) sposób kontroli czystości urządzenia bezpośrednio przed użyciem, jeżeli praktyka potwierdza zasadność takiej kontroli;
 - 8) określenie maksymalnego czasu, który może upłynąć pomiędzy zakończeniem procesu a czyszczeniem urządzenia, jeżeli jest to uzasadnione.
- 5.22 Wyposażenie i narzędzia są czyszczone, przechowywane i, jeżeli jest to uzasadnione, sanityzowane lub sterylizowane w celu zabezpieczenia przed zanieczyszczeniem lub skażeniem, co mogłoby obniżyć jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań ustalonych specyfikacji.
- 5.23 Jeżeli urządzenia są przeznaczone do produkcji prowadzonej w sposób ciągły albo produkcji kampanijnej kolejnych serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej, są czyszczone w odpowiednich odstępach czasu, aby zapobiec nagromadzeniu i przenoszeniu zanieczyszczeń (produktów rozpadu lub zanieczyszczeń mikrobiologicznych).
- 5.24 Niededykowane wyposażenie jest czyszczone pomiędzy produkcją różnych materiałów, aby zapobiec zanieczyszczeniom krzyżowym.
- 5.25 Kryteria akceptacji dotyczące maksymalnej ilości pozostałości, a także wybór procedury czyszczenia oraz środka czyszczącego są określone i uzasadnione.
- 5.26 Wyposażenie jest oznakowane w sposób umożliwiający jednoznaczną identyfikację zawartości oraz rozróżnienie urządzeń przed i po czyszczeniu.

5.3 Kalibracja

- 5.30 Wyposażenie do kontroli, ważenia, mierzenia, monitorowania i testowania, krytyczne dla zapewnienia jakości produktów pośrednich i farmaceutycznych substancji czynnych, jest kalibrowane zgodnie z pisemnymi procedurami i ustalonym harmonogramem.
- 5.31 Kalibracja wyposażenia jest przeprowadzana przy użyciu wzorców mających odniesienie do wzorców certyfikowanych, jeżeli takie istnieją.
- 5.32 Przechowuje się zapisy dotyczące przeprowadzonych kalibracji.
- 5.33 Jest znany i możliwy do sprawdzenia aktualny status kalibracji wyposażenia krytycznego.
- 5.34 Nie należy używać wyposażenia, które nie spełniło kryteriów kalibracji.
- 5.35 Odchylenia od zatwierdzonych wzorców kalibracyjnych, dotyczące urządzeń krytycznych, są oceniane w celu stwierdzenia, czy mogły mieć wpływ na jakość produktów pośrednich i substancji czynnych, wyprodukowanych za pomocą tych urządzeń od czasu ostatniej prawidłowej kalibracji.

5.4 Systemy skomputeryzowane

- 5.40 Systemy skomputeryzowane używane w operacjach, w których wymagana jest zgodność z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, są zwalidowane. Szczegółowość i zakres walidacji jest zależny od wielkości, złożoności i stopnia krytyczności aplikacji skomputeryzowanych.
- 5.41 Należy wykazać adekwatność sprzętu komputerowego i oprogramowania do przewidzianego przeznaczenia przez wykonanie odpowiedniej kwalifikacji instalacyjnej i operacyjnej.
- 5.42 Oprogramowanie dostępne w handlu, które zostało skwalifikowane, nie wymaga pełnego testowania. Jeżeli istniejący system nie był poddany walidacji w czasie zainstalowania, dopuszcza się przeprowadzenie walidacji retrospektywnej, jeżeli dostępna jest odpowiednia dokumentacja.
- 5.43 Systemy skomputeryzowane są w wystarczający sposób zabezpieczone w celu uniemożliwienia osobom nieuprawnionym dostępu do danych lub wprowadzania zmian danych. Istnieją zabezpieczenia uniemożliwiające utratę danych (np. w wyniku nieprawidłowego wyłączenia systemu). Istnieją zapisy zmian danych, określające osobę wprowadzającą zmianę, czas dokonania zmiany i pierwotnie wprowadzone dane.
- 5.44 Są opracowane procedury opisujące obsługę i konserwację systemów skomputeryzowanych.
- 5.45 W sytuacji, kiedy dane o krytycznym znaczeniu są wprowadzane ręcznie, wykonuje się dodatkową kontrolę ich poprawności, przez inną osobę lub przez sam system.
- 5.46 Zdarzenia związane z działaniem systemów skomputeryzowanych, które mogą mieć wpływ na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych oraz na wiarygodność danych, w tym wyników badań, są rejestrowane i zbadane.
- 5.47 Zmiany w systemie skomputeryzowanym są wprowadzane zgodnie z procedurą kontroli zmian. Zmiany są formalnie zatwierdzone, udokumentowane i zarejestrowane. Prowadzi się i przechowuje rejestry dokonanych zmian, w tym modyfikacji i usprawnień wprowadzanych do sprzętu i oprogramowania komputerowego oraz do każdego innego krytycznego elementu systemu. Rejestry te mają dowodzić, że system jest utrzymywany w stanie zwalidowanym.
- 5.48 Jeżeli nie można wykluczyć, że awarie lub uszkodzenia systemu mogą spowodować trwałą utratę danych, stosuje się system kopiujący, zapewniający trwałą archiwizację danych. Dla stosowanych systemów skomputeryzowanych należy opracować i wdrożyć procedury zapewniające odpowiednie zabezpieczenie danych.
- 5.49 Dopuszcza się możliwość stosowania innych środków rejestracji danych, w uzupełnieniu do systemu komputerowego.

6. Dokumentacja i zapisy

6.1 System dokumentacji i specyfikacje

- 6.10 Wszystkie dokumenty odnoszące się do wytwarzania produktów pośrednich lub substancji czynnych są przygotowane, przeglądane, zatwierdzane i dystrybuowane zgodnie z pisemnymi procedurami. Takie dokumenty tworzy się w postaci papierowej lub elektronicznej.
- 6.11 Wydawanie, przegląd, zastępowanie i wycofywanie wszystkich dokumentów odbywa się w sposób kontrolowany, z zachowaniem historii przeglądu dokumentów.
- 6.12 Należy ustanowić procedurę przechowywania odpowiednich dokumentów (np. raporty z historii rozwoju substancji, raporty zwiększania skali, raporty z transferu technologii, raporty walidacji procesów, zapisy szkoleń, zapisy związane z wytwarzaniem, zapisy z kontroli i zapisy z dystrybucji). Określa się czas przechowywania tych dokumentów.
- 6.13 Wszystkie zapisy dotyczące wytwarzania, kontroli i dystrybucji są przechowywane przez co najmniej rok po upływie terminu ważności serii. Dokumentacja dotycząca substancji czynnych z określonym terminem ponownego badania jest przechowywana przez co najmniej 3 lata od zakończenia sprzedaży danej serii.
- 6.14 Jeżeli w dokumentach są dokonywane zapisy, są one zamieszczane w sposób trwały w miejscach, które są do tego przeznaczone bezpośrednio po dokonaniu czynności, i identyfikują osobę, która dokonała wpisu. Poprawki zapisów są datowane i opatrzone podpisem przy jednoczesnym zachowaniu czytelności oryginalnego zapisu.
- 6.15 W okresie przechowywania danych oryginały lub kopie zapisów są łatwo dostępne w miejscu, w którym opisane czynności miały miejsce. Dopuszcza się inne miejsca przechowywania zapisów pod warunkiem, że mogą one być niezwłocznie udostępnione w postaci elektronicznej lub w inny sposób.
- 6.16 Specyfikacje, instrukcje, procedury i raporty mogą być przechowywane zarówno jako oryginały, jak też jako kopie w postaci fotokopii, mikrofilmów, mikrozdjęć lub inne dokładne reprodukcje oryginalnych zapisów. W przypadku stosowania techniki zmniejszania, takich jak mikrofilm, lub gdy stosowany jest zapis elektroniczny, udostępnia się odpowiedni sprzęt do odtwarzania lub drukowania.
- 6.17 Należy opracować specyfikacje surowców, produktów pośrednich – jeżeli jest to konieczne, substancji czynnych, materiałów opakowaniowych i etykiet. Specyfikacje mają formę zatwierdzonych dokumentów.

Ponadto może zaistnieć potrzeba opracowania i zatwierdzenia specyfikacji materiałów pomocniczych stosowanych w czasie produkcji produktów pośrednich lub substancji czynnych, na przykład uszczelek, mogących w krytyczny sposób wpływać na jakość produkowanych substancji. Należy ustanowić i udokumentować kryteria akceptacji dla celów kontroli procesu.

6.18 Stosowanie podpisów elektronicznych wymaga potwierdzenia ich autentyczności oraz zabezpieczenia przed ich nieuprawnionym użyciem.

6.2 Zapisy czyszczenia i użytkowania sprzętu

6.20 Zapisy użytkowania głównych urządzeń, czyszczenia, sanityzacji lub sterylizacji i konserwacji zawierają: datę, czas (jeżeli ma zastosowanie), nazwę produktu, numer danej serii wytwarzanej na tym sprzęcie oraz identyfikują osobę, która czyściła i konserwowała sprzęt.

6.21 Jeżeli urządzenie jest dedykowane do wytwarzania określonego produktu pośredniego lub jednej substancji czynnej i jeżeli wytwarzanie serii produktu pośredniego lub substancji czynnej następuje po sobie w odtwarzalnej sekwencji, którą można prześledzić, nie ma konieczności tworzenia indywidualnych rejestrów. W przypadku stosowania sprzętu dedykowanego, zapisy czyszczenia, konserwacji i użytkowania tego sprzętu mogą być częścią raportu serii lub mogą być sporządzane oddzielnie.

6.3 Zapisy dotyczące surowców, produktów pośrednich oraz etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnych

6.30 Zapisy zawierają:

- 1) nazwę wytwórcy, dane umożliwiające identyfikację i ilość dostawy serii danego surowca, produktów pośrednich lub etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnej, nazwę dostawcy, numer kontrolny dostawcy (jeżeli jest znany) lub inny numer identyfikacyjny, numer oraz datę przyjęcia dostawy;
- 2) wyniki wykonanych testów lub badań oraz wnioski z nich wypływające;
- 3) rejestry zużycia materiałów;
- 4) dokumentację kontroli i przeglądu etykiet i materiałów opakowaniowych substancji czynnych na zgodność ze specyfikacjami;
- 5) decyzję końcową dotyczącą odrzuconych surowców, produktów pośrednich lub etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnych.

6.31 Główna (zatwierdzona) etykieta jest przechowywana w celu porównania z etykietami wydanymi.

6.4 Główne Instrukcje Technologiczne (Główne Rejestry Produkcji i Kontroli)

6.40 W celu zapewnienia jednorodności wytwarzanej serii są przygotowane główne instrukcje technologiczne dla danego produktu pośredniego i substancji czynnej. Instrukcje są opatrzone datą i podpisem jednej osoby oraz są niezależnie sprawdzone, datowane i podpisane przez osobę z Działu Jakości.

6.41 Główne Instrukcje Technologiczne zawierają:

- 1) nazwę wytwarzanego produktu pośredniego lub substancji czynnej i kod referencyjny dokumentu identyfikującego, jeżeli ma to zastosowanie;
- 2) pełną listę surowców i produktów pośrednich określonych nazwą lub kodem identyfikacyjnym i szczególne cechy jakościowe;
- 3) określenie dokładnych ilości lub proporcji surowca lub produktu pośredniego, który ma być użyty, z podaniem jednostki miary, a jeżeli ilość nie jest ustalona, sposób obliczania będzie podany dla wytworzonej wielkości serii lub proporcji w produkcji, przy czym jeżeli jest to uzasadnione, należy zamieścić dopuszczalne odchylenia od wyznaczonych ilości;
- 4) lokalizację produkcji oraz główny używany sprzęt produkcyjny;
- 5) szczegółowe instrukcje produkcyjne, zawierające:
 - a) etapy postępowania,
 - b) zakresy parametrów procesowych, jakie będą stosowane,
 - c) instrukcje poboru prób i kontroli procesu wraz z kryteriami akceptacji, tam gdzie ma to zastosowanie,
 - d) limity czasowe zakończenia poszczególnych etapów procesu lub całego procesu, tam gdzie ma to zastosowanie,
 - e) zakresy oczekiwanych wydajności dla odpowiednich faz procesu lub odpowiedniego czasu;
- 6) tam gdzie ma to zastosowanie, specjalne oznaczenia lub informacja o konieczności zastosowania środków ostrożności, lub odsyłacze do nich;
- 7) instrukcje przechowywania produktów pośrednich lub substancji czynnych zapewniające ich odpowiednią do użycia jakość, łącznie z materiałami opakowaniowymi, etykietami i specjalnymi warunkami przechowywania uwzględniającymi limity czasowe, tam gdzie ma to zastosowanie.

6.5 Raporty produkcji serii (raporty kontroli i produkcji serii)

6.50 Raporty produkcji serii są przygotowane dla każdego produktu pośredniego i substancji czynnej i zawierają pełną informację odnoszącą się do produkcji i kontroli danej serii. Raport produkcji serii jest sprawdzony przed wydaniem w celu zapewnienia, że jest to wersja poprawna, która czytelnie i wiernie odtwarza odpowiednią główną instrukcję produkcyjną. Jeżeli raport produkcji serii jest sporządzony w oparciu o oddzielną część dokumentu głównego, ten dokument ma zawierać odnośniki do aktualnej głównej instrukcji produkcyjnej, która jest stosowana.

6.51 Raporty są ponumerowane niepowtarzalnym numerem serii lub numerem identyfikacyjnym, datowane i podpisane w chwili wydawania. Podczas produkcji ciągłej kod produktu razem z datą i godziną mogą służyć jako unikalny identyfikator, dopóki nie zostanie nadany końcowy numer.

6.52 Dokumentacja dotycząca zakończenia ważnego etapu w raporcie produkcji serii (zapisy produkcji i kontroli serii) zawiera:

- 1) daty i, jeżeli dotyczy, godziny;
- 2) dane umożliwiające identyfikację głównego użytego wyposażenia (np. reaktorów, suszarek, młynów);
- 3) szczegółowe zapisy identyfikujące daną serię zawierające masę, objętość i numer serii surowców i produktów pośrednich lub materiału przetwarzanego, użytego podczas wytwarzania;
- 4) rzeczywiste zarejestrowane wartości krytycznych parametrów procesu;
- 5) każde pobranie prób;
- 6) podpisy osób wykonujących i bezpośrednio nadzorujących lub sprawdzających wszystkie krytyczne etapy wytwarzania;
- 7) wyniki testów kontroli procesu i laboratoryjnych;
- 8) rzeczywistą wydajność dla odpowiednich etapów lub czasów procesu;
- 9) opis opakowania i etykiety dla produktu pośredniego lub substancji czynnej;
- 10) wzór etykiety zastosowanej do oznakowania substancji czynnej lub produktu pośredniego, jeżeli etykieta będzie umieszczana na opakowaniach handlowych;
- 11) każde zauważone odchylenie, jego ocenę, przeprowadzone postępowanie wyjaśniające (jeżeli ma to zastosowanie) lub odsyłacz do dokumentacji zawierającej opis postępowania wyjaśniającego, jeżeli jest ona przechowywana oddzielnie;
- 12) wyniki badań końcowych wykonanych przed zwolnieniem serii.

6.53 Należy opracować i przestrzegać pisemnych procedur określających tryb postępowania wyjaśniającego prowadzonego w przypadku wystąpienia odchyień krytycznych lub niezgodności serii produktu pośredniego lub substancji czynnej ze specyfikacją. Postępowanie wyjaśniające obejmuje także inne serie, których może dotyczyć dane odchylenie lub niezgodność.

6.6 Zapisy kontroli laboratoryjnej

6.60 Zapisy kontroli laboratoryjnej zawierają kompletne dane pochodzące z badań przeprowadzonych w celu potwierdzenia zgodności badanych parametrów z ustalonymi specyfikacjami i wzorcami łącznie z badaniem i oceną następujących elementów:

- 1) opis prób otrzymanych do badania, w tym nazwa lub pochodzenie materiału, numer serii lub inny charakterystyczny kod identyfikacyjny, data pobrania próby i, tam gdzie ma to zastosowanie, wielkość i data otrzymania próby do badania;
- 2) opis lub odsyłacz do zastosowanej metody badania;
- 3) podanie masy lub objętości próby użytej do badania zgodnie z opisaną metodą, w tym dane dotyczące przygotowania i badania wzorców, odczynników i roztworów wzorcowych lub odsyłacz do tych danych we właściwym piśmiennictwie;
- 4) kompletny zapis surowych danych otrzymanych podczas każdego badania wraz z wykresami, schematami i widmami uzyskanymi z urządzeń laboratoryjnych, odpowiednio opisanymi w sposób zapewniający jednoznaczną identyfikację badanego materiału albo serii;
- 5) zapis wszystkich obliczeń dokonanych w odniesieniu do badania obejmujących, np. jednostki miary, przeliczniki i współczynniki równoważności;
- 6) zestawienie wyników badań i ich porównanie z ustalonymi kryteriami akceptacji;
- 7) podpis osoby wykonującej każde badanie oraz daty przeprowadzenia badań;
- 8) data i podpis drugiej osoby, stanowiące potwierdzenie przeglądu i sprawdzenia oryginalnych zapisów pod względem ich dokładności, kompletności i zgodności z obowiązującymi wzorcami.

6.61 Wytwórca przechowuje kompletne zapisy dotyczące:

- 1) wszystkich zmian odnoszących się do ustalonych metod analitycznych;
- 2) okresowej kalibracji przyrządów laboratoryjnych, aparatów, przyrządów pomiarowych i urządzeń rejestrujących;
- 3) wszystkich badań stabilności substancji czynnej;
- 4) postępowań wyjaśniających przeprowadzanych w związku z otrzymaniem wyników niezgodnych ze specyfikacją (OOS – Out Of Specification).

6.7 Przegląd raportów produkcji serii

- 6.70 Wytwórca ustanowi i wdroży pisemne procedury przeglądu i zatwierdzenia raportów produkcji serii oraz zapisów kontroli laboratoryjnej, obejmującej pakowanie i etykietowanie w celu określenia zgodności produktów pośrednich lub substancji czynnych z ustalonymi specyfikacjami przed zwolnieniem lub dystrybucją danej serii.
- 6.71 Przed zwolnieniem lub dystrybucją serii substancji czynnej znajdujące się w raportach produkcji i kontroli jakości serii zapisy dotyczące krytycznych etapów procesu są sprawdzone i zatwierdzone przez Dział Jakości. Zapisy dotyczące innych etapów mogą być sprawdzone przez wykwalifikowanych pracowników produkcji lub innych działów, zgodnie z procedurami zatwierdzonymi przez Dział Jakości.
- 6.72 Wszystkie odchylenia, przeprowadzone postępowania wyjaśniające i raporty z postępowań wyjaśniających przeprowadzanych w związku z otrzymaniem wyników niezgodnych ze specyfikacją (OOS – Out Of Specification) są sprawdzane podczas przeglądu raportu serii przed jej zwolnieniem.
- 6.73 Dział Jakości może delegować odpowiedzialność za zwolnienie produktów pośrednich do Działu Produkcji, z wyjątkiem tych, które są wysyłane na zewnątrz poza kontrolę ich wytwórcy.

7. Zarządzanie materiałami**7.1 Kontrole ogólne**

- 7.10 Wytwórca posiada procedury opisujące przyjmowanie, identyfikację, kwarantannę, magazynowanie, przemieszczanie, pobieranie prób, badanie i zatwierdzanie lub odrzucanie materiałów.
- 7.11 Wytwórcy produktów pośrednich lub substancji czynnych posiadają system oceny dostawców materiałów o znaczeniu krytycznym.
- 7.12 Materiały powinny być kupowane zgodnie z zatwierdzonymi specyfikacjami od dostawcy lub dostawców zatwierdzonych przez Dział Jakości.
- 7.13 Jeżeli dostawca materiału o znaczeniu krytycznym nie jest producentem tego materiału, wytwórca produktów pośrednich lub substancji czynnych zna nazwę i adres tego producenta.
- 7.14 Do zmiany źródła dostawy surowców o znaczeniu krytycznym stosuje się przepis pkt 7.13.

7.2 Przyjmowanie i kwarantanna

- 7.20 Po przyjęciu materiału, a przed jego akceptacją, każdy pojemnik lub grupa pojemników zawierających dany materiał jest poddany kontroli wizualnej obejmującej: napisy na etykietach (w tym obejmujących zależność pomiędzy nazwą używaną przez dostawcę i nazwą używaną przez odbiorcę, jeżeli one się różnią), sprawdzenie, czy nie ma uszkodzenia pojemnika ani zerwania plomby lub śladów wskazujących na zafałszowanie lub zanieczyszczenie materiału. Materiały są poddane kwarantannie do czasu pobrania i zbadania prób oraz zwolnienia materiału do użycia.
- 7.21 Zanim nowo przyjęte materiały zostaną zmieszane z materiałami będącymi już w magazynie (np. rozpuszczalnikami lub zapasami w silosach), sprawdza się ich tożsamość i, jeżeli zostaną zidentyfikowane jako właściwe, poddaje się je wymaganym badaniom, następnie zwalnia jeżeli wyniki badań są odpowiednie. Wytwórca posiada procedury zapobiegające nieprawidłowemu dołączaniu przyjmowanych materiałów do istniejących zapasów.
- 7.22 Jeżeli materiał przewożony luzem jest dostarczany w niededykowanych zbiornikach, wytwórca zapewni, że nie będzie istniało ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego pochodzącego ze zbiornika. Sposoby na zapewnienie powyższego mogą obejmować jeden lub więcej czynników, takich jak:
- 1) świadectwo czyszczenia;
 - 2) badanie zanieczyszczeń śladowych;
 - 3) audyt u dostawcy.

- 7.23 Duże zbiorniki magazynowe i towarzyszące im kolektory, rurociągi doprowadzające i odprowadzające są odpowiednio oznakowane.

- 7.24 Każdy zbiornik lub grupa zbiorników (serie) zawierające materiały są oznakowane i identyfikowane za pomocą niepowtarzalnego kodu, numeru serii lub numeru nadanego przy przyjęciu dostawy. Ten numer jest używany w dokumentach obrotu materiałowego danej serii. Wytwórca posiada system, który identyfikuje status każdej serii.

7.3 Pobieranie prób i badanie przyjmowanych materiałów produkcyjnych

- 7.30 Wytwórca przeprowadza co najmniej jedno badanie w celu zweryfikowania tożsamości każdej serii materiału, z wyjątkiem materiałów opisanych w pkt 7.32. Jeżeli wytwórca substancji czynnych ma system oceny dostawców, dopuszcza się możliwość rezygnacji z przeprowadzania innych badań na podstawie Certyfikatów Analitycznych dostarczonego przez dostawcę.
- 7.31 Zatwierdzenie dostawcy obejmuje ocenę opartą na wystarczających dowodach (np. dotychczasowa historia jakości) na to, że wytwórca może stale dostarczać materiał zgodny z wymaganiami specyfikacji. Zanim zredukuje się zakres badań przyjmowanego materiału, przeprowadza się pełną analizę przynajmniej trzech serii materiału. Wytwórca przeprowadza w określonych przez siebie odstępach czasu

pełną analizę materiału, a uzyskane wyniki porównuje z danymi zawartymi w Certyfikatach Analitycznych. Wiarygodność Certyfikatu Analitycznego jest sprawdzana w regularnych odstępach czasu.

- 7.32 Środki pomocnicze, niebezpieczne lub toksyczne oraz inne specjalne materiały lub materiały przekazywane do innego działu tego samego przedsiębiorstwa pod kontrolą wytwórcy nie muszą być badane, jeżeli Certyfikat Analityczny wytwórcy materiałów pokazuje, że materiały i surowce spełniają wymagania ustalonych specyfikacji. Kontrola wizualna pojemników, etykiet oraz zapisów numerów serii ma umożliwić ustalanie tożsamości tych materiałów. Niewykonanie badań tych materiałów na miejscu uzasadnia się i dokumentuje.
- 7.33 Pobierane próby są reprezentatywne dla serii materiału, z której zostały pobrane. Metody próbkowania określają: liczbę pojemników, z których będą pobrane próby; części pojemnika, z których próba ma być pobrana; ilość materiału, która ma być pobrana z każdego pojemnika. Liczba pojemników, z których są pobierane próby, oraz wielkość próby jest określona na podstawie planu pobierania prób, który uwzględnia stopień krytyczności materiału, zmienność dostaw materiału, dotychczasową historię jakości dostaw pochodzących od danego dostawcy i ilość potrzebną do wykonania analizy.
- 7.34 Pobierane prób jest prowadzone w wyznaczonych miejscach i zgodnie z procedurami uwzględniającymi ochronę przed zanieczyszczeniem pobieranej próby i zanieczyszczeniem innych materiałów.
- 7.35 Pojemniki, z których są pobierane próby, otwiera się ostrożnie, a następnie zamyka. Pojemniki są oznakowane w sposób jednoznacznie wskazujący, że pobrano z nich próbę.

7.4 Magazynowanie

- 7.40 Materiały są przemieszczane i przechowywane w sposób zapobiegający ich rozkładowi, zanieczyszczeniu i zanieczyszczeniu krzyżowemu.
- 7.41 Materiałów przechowywanych w tekturowych beczkach, workach lub pudłach nie składa się na podłodze i, kiedy jest to uzasadnione, rozmieszcza się je w sposób umożliwiający czyszczenie i kontrolę.
- 7.42 Warunki i czas przechowywania materiałów nie wywierają niekorzystnego wpływu na ich jakość. Najstarsze zapasy materiałów powinny być zużywane w pierwszej kolejności.
- 7.43 Niektóre materiały w odpowiednich pojemnikach mogą być przechowywane na zewnątrz pod warunkiem, że etykiety identyfikacyjne pozostają czytelne, a pojemniki będą właściwie czyszczone, zanim zostaną otwarte przed użyciem znajdujących się w nich materiałów.
- 7.44 Odrzucone materiały są jednoznacznie oznakowane i przechowywane pod kontrolą w kwarantannie, tak aby nie dopuścić do ich przypadkowego użycia do produkcji.

7.5 Ponowna ocena

- 7.50 Jeżeli jest to uzasadnione materiały należy ponownie ocenić, aby określić ich przydatność do użycia (np. po przedłużonym składowaniu lub ekspozycji na działanie temperatury lub wilgoci).

8. Produkcja i kontrola procesu

8.1 Operacje produkcyjne

- 8.10 Surowce do produkcji produktów pośrednich i substancji czynnych są ważone i odmierzane w odpowiednich warunkach, które nie mają wpływu na ich przydatność do użycia. Urządzenia używane do odmierzania i ważenia mają właściwą dokładność do ich zamierzonego użycia.
- 8.11 Jeżeli materiał jest dzielony do późniejszego użycia w operacjach produkcyjnych, pojemnik, do którego trafia materiał, jest odpowiedni i oznakowany w następujący sposób:
- 1) nazwa lub kod materiału;
 - 2) numer dostawy albo numer kontrolny;
 - 3) masa lub objętość materiału w nowym pojemniku;
 - 4) data ponownej oceny lub ponownego badania, jeżeli jest to uzasadnione.
- 8.12 Krytyczne operacje ważenia, odmierzania lub dzielenia materiałów odbywają się w obecności i pod nadzorem drugiej osoby lub są kontrolowane w równoważny sposób. Przed użyciem materiałów personel produkcyjny sprawdza, czy materiały są zgodne ze specyfikacją wymienioną w raporcie serii dla danego produktu pośredniego lub substancji czynnej.
- 8.13 Inne krytyczne czynności przebiegają w obecności i pod nadzorem drugiej osoby lub są nadzorowane w inny, równie skuteczny sposób.
- 8.14 Rzeczywiste wydajności są porównane z wydajnościami oczekiwanymi w danym etapie procesu produkcyjnego. Oczekiwane wydajności wraz z dopuszczalnymi zakresami są ustalone w oparciu o dane uzyskane wcześniej z operacji prowadzonych w skali laboratoryjnej, pilotażowej lub produkcyjnej. Odchylenia od oczekiwanych wydajności krytycznych etapów procesu są wyjaśnione w celu oceny ich wpływu bądź potencjalnego wpływu na końcową jakość tych serii.
- 8.15 Każde odchylenie jest opisane i wyjaśnione. Dla każdego krytycznego odchylenia przeprowadza się postępowanie wyjaśniające.

8.16 Informacja o użyciu głównych urządzeń w procesie produkcji znajduje się bądź bezpośrednio na tych urządzeniach, bądź w odpowiedniej dokumentacji lub w systemie komputerowym, bądź też jest zarejestrowana w inny sposób.

8.17 Materiały przeznaczone do ponownego przetworzenia lub przerobu pozostają pod odpowiednim nadzorem w celu zapobiegania ich przypadkowemu użyciu.

8.2 Limity czasowe

8.20 Jeżeli zostały określone limity czasowe w Głównej Instrukcji Technologicznej, o której mowa w pkt 6.41, limity te są przestrzegane w celu zapewnienia jakości produktów pośrednich i substancji czynnych. Odchylenia są opisane i ocenione. Ustalanie i przestrzeganie limitów czasowych może być niemożliwe, jeżeli proces prowadzi się do momentu osiągnięcia zadanej wartości wybranego parametru (np. do uzyskania odpowiedniej wartości pH, uwodornienia, suszenia według założonych specyfikacji), ponieważ zakończenie reakcji lub etapów procesu jest określane na podstawie badania prób pobieranych w trakcie procesu.

8.21 Produkty pośrednie używane do dalszego przetwarzania są przechowywane w warunkach zapewniających ich przydatność do użycia.

8.3 Pobieranie prób i kontrole procesowe

8.30 Wytwórca posiada pisemne procedury nadzoru i kontroli tych etapów procesu, których przebieg może wpływać na jakość wytwarzanych produktów pośrednich i substancji czynnych. Wymagania dotyczące prowadzenia kontroli procesu, w tym kryteria akceptacji, powinny być określone na podstawie informacji uzyskanych podczas etapu rozwoju lub w oparciu o dane historyczne.

8.31 Kryteria akceptacji, rodzaj i zakres badań może zależeć od charakteru wytwarzanych produktów pośrednich lub substancji czynnych, prowadzonych reakcji lub etapów procesu oraz stopnia, w jakim proces wpływa na zmienność jakości produktu. Mniej intensywne kontrole procesu mogą być właściwe dla wczesnych etapów procesu, podczas gdy etapy późniejsze muszą być kontrolowane bardziej rygorystycznie (np. etapy wydzielania i oczyszczania).

8.32 Krytyczne kontrole procesu i krytyczny monitoring procesu, obejmujące punkty kontroli i metody, są określone na piśmie i zatwierdzone przez dział jakości.

8.33 Kontrole procesu mogą być przeprowadzane przez wykwalifikowany personel Działu Produkcji, a parametry procesu mogą być regulowane bez zatwierdzania przez Dział Jakości, jeżeli regulacja jest wykonywana w zakresie wcześniej ustalonych granic, zatwierdzonych przez Dział Jakości. Wszystkie badania i otrzymane wyniki są w pełni opisane w raporcie serii.

8.34 Procedury pisemne opisują metody pobierania prób przetwarzanych materiałów, produktów pośrednich i substancji czynnych. Procedury i plan pobierania prób są oparte o naukowo (doświadczalnie) uzasadnione praktyki pobierania prób, opracowane na podstawie naukowych danych dotyczących praktyk pobierania prób.

8.35 Pobieranie prób w czasie procesu jest wykonywane zgodnie z procedurami uwzględniającymi zapobieganie zanieczyszczeniom pobieranego materiału i innych produktów pośrednich oraz substancji czynnych. Procedury są opracowane w sposób gwarantujący zapewnienie integralności pobranych prób.

8.36 Przeprowadzanie postępowania wyjaśniającego przyczyny otrzymania wyniku poza specyfikacją nie jest rutynowo wymagane w przypadku badań wykonywanych w celu monitorowania lub regulowania procesu.

8.4 Mieszanie serii produktów pośrednich lub substancji czynnych

8.40 Mieszanie jest to proces łączenia materiałów spełniających wymagania tej samej specyfikacji w celu otrzymania jednorodnego produktu pośredniego lub substancji czynnej. Mieszanie frakcji pojedynczych szarż w trakcie procesu wytwarzania (np. zbieranie kilku załadunków wirówki pochodzących z jednego procesu krystalizacji) lub łączenie frakcji pochodzących z kilku szarż w celu dalszego przetwarzania uznaje się za część procesu produkcji, a nie za proces mieszania.

8.41 Szarże niespełniające wymagań specyfikacji nie mogą być mieszane z innymi szarżami w celu osiągnięcia zgodności ze specyfikacją. Każda szarża dodawana do mieszaniny jest wyprodukowana zgodnie z wymaganiami i parametrami ustalonymi dla danego procesu. Przed zmieszaniem każda szarża poddawana jest indywidualnym badaniom na zgodność z wymaganiami odpowiednich specyfikacji.

8.42 Dopuszczalne operacje mieszania obejmują, ale nie ograniczają się do:

- 1) mieszania małych szarż w celu zwiększenia wielkości serii końcowej;
- 2) mieszania resztek (np. stosunkowo niewielkich ilości wydzielonego materiału) pochodzących z serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej w celu utworzenia jednej serii.

8.43 Procesy mieszania są odpowiednio kontrolowane i udokumentowane, a seria pochodząca z mieszania jest badana na zgodność z wymaganiami odpowiednich specyfikacji, jeżeli ma to zastosowanie.

8.44 Raport serii powstałej w wyniku procesu mieszania pozwala na prześledzenie prowadzące do poszczególnych szarż, które zostały zmieszane.

- 8.45 Jeżeli cechy fizyczne danej substancji czynnej mają znaczenie krytyczne (np. substancje czynne przeznaczone do zastosowania w stałych doustnych postaciach lub zawiesinach), operacje mieszania powinny być zwalidowane w celu wykazania jednorodności otrzymanej serii. Walidacja obejmuje badania krytycznych cech (np. rozkład wielkości cząstek, gęstość nasypowa i gęstość po ubiciu), na które może wpływać proces mieszania.
- 8.46 Jeżeli mieszanie mogłoby wpłynąć niekorzystnie na stabilność, powinny być przeprowadzone badania stabilności końcowej serii po zmieszaniu.
- 8.47 Termin ważności albo powtórnego badania serii otrzymanej w wyniku zmieszania kilku szarż powinien być ustalony w oparciu o datę produkcji najstarszej szarży wchodzącej w skład mieszaniny.

8.5 Kontrola zanieczyszczenia

- 8.50 Jeżeli istnieje właściwa kontrola pozostałości materiałów mogą być przenoszone do produkcji kolejnych serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej, np. pozostałości materiału przylegające do ścian mikronizera, pozostałości wilgotnych kryształów w bębnach wirówkowych po ich opróżnieniu, pozostałości cieczy lub kryształów w zbiornikach procesowych wykorzystywanych do przenoszenia materiału do następnego etapu procesu. Takie działanie nie może powodować przenoszenia produktów rozkładu lub zanieczyszczeń mikrobiologicznych, które mogą zmienić ustalony profil zanieczyszczeń substancji czynnej.
- 8.51 Operacje produkcyjne są przeprowadzane w sposób, który będzie zapobiegał zanieczyszczeniu produktów pośrednich lub substancji czynnych przez inne materiały.
- 8.52 Wytwórca podejmuje środki ostrożności w celu uniknięcia zanieczyszczenia podczas obchodzenia się z oczyszczoną substancją czynną.

9. Pakowanie i oznakowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich

9.1 Wymagania ogólne

- 9.10 Wytwórca posiada pisemne procedury określające przyjmowanie, identyfikację, kwarantannę, pobieranie prób, ocenę lub badanie oraz zwalnianie, a także postępowanie z materiałami opakowaniowymi i etykietami.
- 9.11 Materiały opakowaniowe i etykiety są zgodne z ustalonymi specyfikacjami. Te materiały i etykiety, które nie są zgodne z takimi specyfikacjami, są odrzucone, aby zapobiec ich użyciu w operacjach, do których nie są odpowiednie.
- 9.12 Wytwórca przechowuje zapisy zawierające informacje dotyczące przyjęcia, oceny lub badania oraz zwolnienia lub odrzucenia każdej dostawy etykiet i materiałów opakowaniowych.

9.2 Materiały opakowaniowe

- 9.20 Pojemniki zapewniają odpowiednią ochronę przed zniszczeniem lub zanieczyszczeniem produktów pośrednich lub substancji czynnych, które mogą się zdarzyć podczas transportu oraz zalecanego magazynowania.
- 9.21 Pojemniki mają być czyste i, tam gdzie wskazuje na to charakter produktów pośrednich lub substancji czynnej, sanityzowane w celu zapewnienia, że są one odpowiednie dla ich zaplanowanego użycia. Pojemniki nie mogą reagować, absorbować lub wydzielać jakichkolwiek składników, w sposób wpływający na jakość znajdujących się w nich produktów pośrednich lub substancji czynnych, poza limity określone w specyfikacji.
- 9.22 Jeżeli pojemniki będą używane ponownie, przed następnym użyciem są wyczyszczone, zgodnie z obowiązującymi procedurami, a używane poprzednio etykiety są usunięte lub zniszczone.

9.3 Wydawanie i kontrola etykiet

- 9.30 Dostęp do obszarów przechowywania etykiet mają wyłącznie osoby upoważnione.
- 9.31 Wytwórca opracuje i wprowadzi procedury rozliczania etykiet obejmujące ilości etykiet wydanych, użytych i zwróconych. Procedury te umożliwiają stwierdzenie ewentualnych rozbieżności między liczbą wydanych etykiet, a liczbą oznakowanych pojemników. W przypadku stwierdzenia rozbieżności przeprowadza się postępowanie wyjaśniające, które jest zatwierdzane przez działy jakości.
- 9.32 Wszystkie nadmiarowe etykiety zawierające numer serii lub inne napisy związane z serią są niszczone. Etykiety zwrócone są przechowywane w sposób, który zapobiega pomieszaniu i zapewnia właściwą identyfikację.
- 9.33 Zdezaktualizowane i przestarzałe etykiety są niszczone.
- 9.34 Urządzenia drukujące, służące do drukowania etykiet używanych w operacji pakowania, są kontrolowane w celu zapewnienia zgodności wszystkich wykonywanych nadruków z nadrukiem określonym w raporcie serii.
- 9.35 Etykiety nadrukowane do oznakowania danej serii są uważnie sprawdzane pod względem tożsamości i zgodności z wymaganiami specyfikacji zamieszczonej we wzorze raportu serii. Wyniki sprawdzenia są zapisywane.

9.36 Przykładową zadrukowaną, użytą etykietę dołącza się do raportu produkcji serii.

9.4 Operacje pakowania i etykietowania

9.40 Wytwórca posiada pisemne procedury w celu zapewnienia, że są używane właściwe materiały opakowaniowe i etykiety.

9.41 Operacje etykietowania są tak zaprojektowane, aby zapobiec pomieszaniu. Zapewnia się fizyczne lub przestrzenne rozdzielanie operacji etykietowania różnych produktów pośrednich lub substancji czynnych.

9.42 Etykiety używane do oznakowania pojemników zawierających produkty pośrednie lub substancje czynne zawierają nazwę lub kod identyfikacyjny, numer serii produktu oraz warunki przechowywania, jeżeli ta informacja jest krytyczna dla zapewnienia jakości produktu pośredniego lub substancji czynnej.

9.43 Jeżeli produkt pośredni lub substancja czynna ma być przemieszczana poza obszar będący pod kontrolą systemu zarządzania materiałami wytwórcy, etykieta ma także zawierać nazwę i adres wytwórcy, ilość materiału w pojemniku, określenie szczególnych warunków transportu oraz adnotacje dotyczące innych specjalnych wymogów. Dla produktów pośrednich lub substancji czynnych, z określonym terminem ważności, termin ten jest zamieszczony na etykiecie i podany w Certyfikacie Analitycznym. W przypadku produktów pośrednich lub substancji czynnych, z ustalonym terminem powtórnego badania, termin ten jest zamieszczony na etykiecie lub podany w Certyfikacie Analitycznym.

9.44 Pomieszczenia, w których odbywa się pakowanie i etykietowanie, są kontrolowane bezpośrednio przed użyciem w celu zapewnienia, że materiały niepotrzebne do następnej operacji pakowania zostały usunięte. Ta kontrola jest udokumentowana w raporcie produkcji serii, w dzienniku pomieszczenia lub innej dokumentacji systemowej.

9.45 Zapakowane i zaetykietowane produkty pośrednie lub substancje czynne są skontrolowane w celu zapewnienia, że wszystkie pojemniki i opakowania zawierające serię są oznakowane właściwą etykietą. Kontrola ta jest częścią operacji pakowania. Wynik kontroli zostanie zapisany w raportach produkcji lub kontroli serii.

9.46 Pojemniki zawierające produkty pośrednie lub substancje czynne, które są transportowane na zewnątrz i pozostają poza kontrolą wytwórcy, są zaplombowane w taki sposób, aby brak lub uszkodzenie plomby były wyraźnie widoczne, stanowiąc dla odbiorcy ostrzeżenie o możliwej niepożądanym zmianie zawartości budzących zastrzeżenia pojemników.

10. Przechowywanie i dystrybucja

10.1 Procedury magazynowania

10.10 Należy przeznaczyć odpowiednie pomieszczenia do przechowywania materiałów we właściwych warunkach (na przykład zapewnić kontrolowanie temperatury i wilgotności tam, gdzie jest to niezbędne). Zapisy z kontroli tych warunków są przechowywane, jeżeli są one krytyczne dla zachowania właściwości materiału.

10.11 Jeżeli nie istnieje alternatywny system, zapobiegający pomyłkowemu wykorzystaniu materiałów w czasie kwarantanny, odrzuconych, zwróconych lub wycofanych z rynku, należy wydzielić oddzielne strefy przeznaczone do tymczasowego przechowania tych materiałów, aż do czasu podjęcia decyzji o ich dalszym przeznaczeniu.

10.2 Procedury dystrybucji

10.20 Dystrybucja substancji czynnych i produktów pośrednich przeznaczonych dla osób i przedsiębiorstw niezwiązanych z wytwórcą jest wykonywana wyłącznie po zwolnieniu przez działy jakości. Substancje czynne i produkty pośrednie będące w kwarantannie mogą być przekazywane do innego działu będącego pod kontrolą wytwórcy tylko wtedy, jeżeli jest to zatwierdzone przez Dział Jakości i jeżeli w miejscu przeznaczenia prowadzona jest odpowiednia i udokumentowana kontrola materiałów.

10.21 Substancje czynne i produkty pośrednie są transportowane w sposób, który nie wpływa niekorzystnie na ich jakość.

10.22 Informacje o szczególnych warunkach transportu i przechowywania substancji czynnych i produktów pośrednich są umieszczone na etykiecie.

10.23 Wytwórca zapewni, że zleceniobiorca w zakresie transportu substancji czynnych lub produktów pośrednich zna i przestrzega wymagań określających warunki transportu i przechowywania.

10.24 Wytwórca opracuje system ewidencji informacji o odbiorcach substancji czynnych i produktów pośrednich w sposób umożliwiający wycofanie danej serii z obrotu.

11. Kontrole laboratoryjne

11.1 Kontrole ogólne

11.10 Niezależny Dział Jakości ma do swojej dyspozycji odpowiednie pomieszczenia laboratoryjne.

- 11.11 Wytwórca posiada pisemne procedury określające pobieranie prób, badanie, zwalnianie lub odrzucanie materiałów oraz zapisywanie i przechowywanie danych laboratoryjnych. Zapisy z kontroli laboratoryjnej są sporządzane zgodnie z pkt 6.6.
- 11.12 Specyfikacje, plany poboru prób oraz procedury badań laboratoryjnych mają naukowe podstawy oraz zapewniają, że surowce, produkty pośrednie, substancje czynne, etykiety i materiały opakowaniowe spełniają ustalone wymagania odnośnie do ich jakości lub czystości. Specyfikacje i procedury badań laboratoryjnych są zgodne z zamieszczonymi w dokumentacji rejestracyjnej. Dopuszcza się możliwość opracowania i użytkowania dodatkowych specyfikacji, nieuwzględnionych w dokumentach rejestracyjnych. Specyfikacje, plany pobierania prób, procedury badań, a także wszystkie zmiany wprowadzane do tych dokumentów, są opracowane przez właściwe działy oraz oceniane i zatwierdzane przez działy jakości.
- 11.13 Wytwórca powinien określić odpowiednie specyfikacje dla substancji czynnych. Specyfikacje te odpowiadają przyjętym standardom jakości i są spójne z procesem wytwarzania. Specyfikacje obejmują kontrolę zanieczyszczeń (na przykład zanieczyszczenia organiczne, nieorganiczne oraz pozostałości rozpuszczalników). Jeżeli istnieje specyfikacja danej substancji czynnej określająca czystość mikrobiologiczną, należy ustalić i przestrzegać limitów działania dla całkowitej liczby drobnoustrojów i liczby drobnoustrojów chorobotwórczych. Jeżeli określono wymagania dotyczące zanieczyszczeń danej substancji czynnej endotoksynami, należy ustalić i przestrzegać odpowiednich limitów działania dla ilości endotoksyn.
- 11.14 Procedury badań laboratoryjnych są przestrzegane, a badania są zapisywane w czasie ich wykonywania. Każde odstępstwo od wyżej opisanych procedur jest opisane i wyjaśnione.
- 11.15 Wytwórca powinien zbadać i wyjaśnić przyczynę każdego wyniku poza specyfikacją, według obowiązującej procedury. Procedura ta zawiera wymagania odnośnie analizy danych i oceny, czy wystąpił istotny problem, przydziału zadań w zakresie działań naprawczo-korygujących i przedstawienia wniosków. Każde ponowne pobranie prób lub ponowne badanie następujące po otrzymaniu wyniku poza specyfikacją jest dokumentowane zgodnie z obowiązującą procedurą.
- 11.16 Odczynniki i roztwory wzorcowe są przygotowane i oznakowane zgodnie z pisemnymi procedurami. Określenie „użyty do daty” stosuje się do odczynników analitycznych lub roztworów wzorcowych.
- 11.17 Pozyskuje się pierwotne wzorce odniesienia odpowiednie do danego procesu wytwarzania substancji czynnych. Źródło pochodzenia pierwotnego wzorca odniesienia jest udokumentowane. Przechowywane są zapisy dotyczące zgodnego z zaleceniami dostawcy przechowywania i stosowania pierwotnego wzorca odniesienia. Pierwotne wzorce odniesienia pozyskane z oficjalnie uznanego źródła są używane z pominięciem badania, jeżeli były przechowywane w warunkach zgodnych z zaleceniami dostawcy.
- 11.18 Jeżeli nie ma możliwości pozyskania pierwotnego wzorca odniesienia z oficjalnie uznanego źródła, wytwórca powinien przygotować własny pierwotny wzorzec odniesienia. Dla dokładnego określenia tożsamości i czystości pierwotnego wzorca odniesienia przeprowadza się właściwe badania. Prowadzone badania są odpowiednio udokumentowane.
- 11.19 Wzorce wtórne są odpowiednio przygotowane, jednoznacznie oznakowane, sprawdzane, zatwierdzane i odpowiednio przechowywane. Przed pierwszym użyciem wzorca wtórnego porównuje się go z wzorcem odniesienia w celu wykazania zgodności obu wzorców. Seria wzorca wtórnego jest poddawana okresowemu sprawdzeniu zgodnie z wymaganiami zamieszczonymi w odpowiednim protokole.

11.2 Badanie produktów pośrednich i substancji czynnych

- 11.20 W celu określenia zgodności ze specyfikacją, dla każdej serii produktów pośrednich i substancji czynnych są przeprowadzone odpowiednie badania laboratoryjne.
- 11.21 Dla substancji czynnej ustala się profil zanieczyszczeń, zawierający opis zanieczyszczeń zidentyfikowanych i niezidentyfikowanych obecnych w typowej wyprodukowanej serii w konkretnym, kontrolowanym procesie produkcyjnym. Określenie profilu zanieczyszczeń obejmuje określenie tożsamości zanieczyszczenia lub podanie innego opisu zanieczyszczenia (przez podanie czasu retencji), poziom wykrytego zanieczyszczenia oraz klasyfikację zanieczyszczeń zidentyfikowanych (zanieczyszczenie nieorganiczne, organiczne, rozpuszczalnik). Profil zanieczyszczeń zależy od rodzaju procesu produkcyjnego i pochodzenia substancji czynnej. Zazwyczaj nie jest konieczne określanie profilu zanieczyszczeń dla substancji czynnej pochodzenia roślinnego lub otrzymanej z tkanek zwierzęcych. Aspekty biotechnologiczne zawarte są w wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q6B (Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological or Biological Products).
- 11.22 Profil zanieczyszczeń jest regularnie badany i porównywany z profilem zanieczyszczeń zadeklarowanym w procesie rejestracyjnym lub jest porównywany z danymi historycznymi w celu

określenia zmian jakości substancji czynnej, wynikających z modyfikacji dotyczących surowców, zmian parametrów urządzeń używanych do produkcji lub zmian samego procesu produkcyjnego.

- 11.23 Seria produktu pośredniego i substancji czynnej, dla których została określona jakość mikrobiologiczna, zostanie poddana odpowiednim badaniom mikrobiologicznym.

11.3 Walidacja procedur analitycznych – pkt 12

11.4 Certyfikaty Analityczne

- 11.40 Na żądanie wydawane są oryginały Certyfikatów Analitycznych wytworzonej serii produktów pośrednich lub substancji czynnej.
- 11.41 W Certyfikacie Analitycznym znajdują się informacje zawierające nazwę produktu pośredniego lub substancji czynnej, stopień czystości lub inne cechy (gdzie ma to zastosowanie), numer serii oraz datę zwolnienia. Dla produktu pośredniego lub substancji czynnej o określonym terminie ważności należy umieścić termin ważności na etykiecie będącej oznakowaniem produktu oraz w Certyfikacie Analitycznym. Dla produktów pośrednich lub substancji czynnych, dla których podaje się termin powtórnego badania, informację o terminie powtórnego badania zamieszcza się na etykiecie będącej oznakowaniem produktu lub w Certyfikacie Analitycznym.
- 11.42 Certyfikat Analityczny zawiera wykaz badań przeprowadzonych zgodnie z odpowiednimi wytycznymi farmakopealnymi lub wymaganiami klienta, w tym limity akceptacji, oraz wartości liczbowe uzyskanych wyników (jeżeli wyniki badań można przedstawić w postaci liczbowej).
- 11.43 Certyfikaty Analityczne są opatrzone datą i podpisane przez upoważnionych pracowników Działu Jakości oraz zawierają nazwę, adres i numer telefonu pierwotnego producenta. W przypadku przeprowadzania badań analitycznych przez podmiot przepakowujący lub przetwarzający, Certyfikat Analityczny zawiera nazwę, adres i numer telefonu tego podmiotu oraz odniesienie do nazwy oryginalnego wytwórcy.
- 11.44 Jeżeli przedsiębiorstwo przepakowujące lub przetwarzające, pośrednik lub broker wydaje nowy Certyfikat Analityczny lub jeżeli nowy Certyfikat Analityczny jest wydawany dla tych przedsiębiorstw, zawiera on nazwę, adres i numer telefonu laboratorium, w którym wykonano analizy. Zawiera on także odniesienie do nazwy i adresu pierwotnego wytwórcy oraz do wydanego przez niego Certyfikatu Analitycznego, którego kopia jest dołączona.

11.5 Monitoring stabilności substancji czynnych

- 11.50 W celu monitorowania stabilności substancji czynnych wytwórca powinien opracować w formie pisemnej program ciągłego badania stabilności. Wyniki badań stabilności są używane do potwierdzenia ustalonych warunków przechowywania oraz do wyznaczania terminów ważności lub terminów powtórnego badania substancji czynnych.
- 11.51 Procedury badań stosowane do badania stabilności są zwalidowane i umożliwiają uzyskanie wiarygodnych danych na temat stabilności badanych substancji.
- 11.52 Próby do badania stabilności są przechowywane w opakowaniach naśladujących opakowania handlowe. Na przykład, jeżeli substancja czynna jest sprzedawana w workach umieszczonych w bębnach tekturowych, próby do badań stabilności mogą zostać zapakowane w worki wykonane z tego samego materiału, włożone w bębny o mniejszej pojemności, wykonane z materiału o podobnym lub takim samym składzie co opakowania handlowe.
- 11.53 W celu wyznaczenia terminu ważności lub terminu powtórnego badania substancji czynnej należy w programie badań stabilności uwzględnić pierwsze trzy serie produkcyjne tej substancji, przeznaczone do celów handlowych. Dopuszcza się jednak przeprowadzenie badań stabilności mniej niż trzech serii produkcyjnych substancji czynnej, jeżeli na podstawie poprzednich badań stwierdza się, że oczekiwana stabilność tej substancji wynosi przynajmniej 2 lata.
- 11.54 Następnie, przynajmniej jedna seria w roku powinna być włączona do programu badań stabilności (chyba że w danym roku ani jedna seria nie została wyprodukowana) i badana co najmniej raz w roku w celu potwierdzenia stabilności.
- 11.55 Dla substancji czynnych z krótkim terminem ważności badania przeprowadza się częściej. Przykładowo, substancje biotechnologiczne lub biologicznie czynne i inne o terminie ważności krótszym niż jeden rok bada się co miesiąc przez pierwsze trzy miesiące, a następnie w odstępach trzymiesięcznych. Jeżeli istnieją dane potwierdzające, że dana substancja czynna jest stabilna, dopuszcza się możliwość pominięcia niektórych analiz (np. badanie po 9 miesiącach).
- 11.56 Jeżeli ma to zastosowanie, warunki przechowywania prób przeznaczonych do badań stabilności są zgodne z wytycznymi Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji dotyczącymi stabilności.

11.6 Termin ważności i termin ponownego badania

- 11.60 Jeżeli produkt pośredni jest przemieszczany poza zasięg kontroli producenta powinien być wyznaczony termin ważności lub termin powtórnego badania, dostępne są odpowiednie dane z badań stabilności (na przykład opublikowane dane, wyniki badań).

- 11.61 Termin ważności lub termin ponownego badania danej substancji czynnej jest ustalony na podstawie danych uzyskanych z badań stabilności. Powszechną praktyką jest podawanie terminu ponownego badania, nie terminu ważności.
- 11.62 Termin ważności lub termin powtórnego badania substancji czynnej może być wstępnie ustalony w oparciu o serie wytworzone w skali pilotażowej, jeżeli:
- 1) serie pilotażowe wytworzone zostały zgodnie z metodami i procedurami, które symulują proces wytwarzania substancji czynnej przeznaczonej do celów handlowych;
 - 2) jakość substancji czynnej odpowiada jakości substancji czynnej przeznaczonej do celów handlowych.
- 11.63 Pobiera się próbę reprezentatywną w celu przeprowadzenia ponownego badania.

11.7 Próby archiwalne (rezerwowe)

- 11.70 Pakowanie i przechowywanie prób archiwalnych ma na celu umożliwienie przeprowadzenia oceny jakości serii substancji czynnej w przyszłości, a nie przyszłe badania stabilności.
- 11.71 Odpowiednio oznakowane próby archiwalne każdej serii substancji czynnej są przechowywane przez okres 1 roku po upływie terminu ważności danej serii, określonego przez wytwórcę, lub przez okres 3 lat od czasu dystrybucji tej serii, w zależności od tego, który z powyższych terminów jest odleglejszy. Dla substancji czynnych z określonym terminem ponownego badania analogiczne próby archiwalne są przechowywane przez trzy lata po całkowitym zakończeniu dystrybucji danej serii przez wytwórcę.
- 11.72 Próba archiwalna przechowywana jest w takim samym opakowaniu, w jakim przechowywana jest substancja czynna, lub w opakowaniu analogicznym lub bardziej chroniącym jak opakowanie używane do celów handlowych. Wielkość próby archiwalnej ma być wystarczająca do przeprowadzenia przynajmniej dwóch pełnych analiz zgodnych z metodyką podaną w odpowiedniej farmakopei, a jeżeli nie istnieje monografia farmakopealna danej substancji – dwóch pełnych analiz umożliwiających stwierdzenie zgodności tej substancji z odpowiednią specyfikacją.

12. Walidacja

12.1 Polityka walidacji

- 12.10 Wytwórca dokumentuje ogólną politykę, zamierzenia i podejście do walidacji, w tym walidacji procesów produkcyjnych, procedur czyszczenia, metod analitycznych, procedur kontroli procesu oraz systemów skomputeryzowanych. Wyznaczone są osoby odpowiedzialne za planowanie, przegląd, zatwierdzanie i dokumentację każdej fazy walidacji.
- 12.11 Na etapie rozwoju lub na podstawie danych historycznych należy zidentyfikować parametry lub cechy krytyczne oraz zdefiniować zakresy niezbędne do odtworzenia procesu. Obejmują one:
- 1) zdefiniowanie krytycznych cech substancji czynnej;
 - 2) określenie parametrów procesu, które mogą wpływać na krytyczne cechy jakościowe substancji czynnej;
 - 3) określenie zakresu każdego krytycznego parametru procesu, który będzie zastosowany podczas rutynowego procesu produkcji i kontroli.
- 12.12 Walidacja powinna obejmować te operacje, które zostały uznane za krytyczne dla jakości i czystości substancji czynnej.

12.2 Dokumentacja walidacji

- 12.20 Powinien być opracowany pisemny protokół walidacji, określający jak ma być prowadzona walidacja poszczególnego procesu. Protokół powinien być oceniony i zatwierdzony przez działy jakości i inne wyznaczone działy.
- 12.21 Protokół walidacji określa krytyczne etapy procesu i kryteria akceptacji, jak również rodzaj walidacji, jaka ma być przeprowadzona (np. retrospektywna, prospektywna, równoczesna), oraz liczbę cykli procesowych.
- 12.22 Raport walidacji, który odnosi się do danego protokołu walidacji, zawiera podsumowanie uzyskanych wyników, komentarze dotyczące zaobserwowanych odchyleń, sformułowanie odpowiednich wniosków, w tym zmiany zalecane w celu skorygowania niezgodności.
- 12.23 Każda zmiana lub odchylenie od protokołu walidacji jest opisana i odpowiednio uzasadniona.

12.3 Kwalifikacja

- 12.30 Przed rozpoczęciem czynności związanych z walidacją procesu powinna być zakończona odpowiednia kwalifikacja krytycznych urządzeń oraz systemów pomocniczych. Kwalifikację przeprowadza się przez wykonanie, pojedynczo lub razem, następujących czynności:
- 1) kwalifikacja Projektu (DQ – Design Qualification): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że projekt pomieszczeń, urządzeń i instalacji jest odpowiedni do realizacji zamierzonych działań;
 - 2) kwalifikacja Instalacyjna (IQ – Installation Qualification): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że zainstalowane lub zmodyfikowane urządzenia lub instalacje są zgodne z zatwierdzonym projektem, zaleceniami producenta lub wymaganiami użytkownika;

- 3) kwalifikacja Operacyjna (OQ – Operational Qualification): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że zainstalowane lub zmodyfikowane urządzenie i instalacje działają poprawnie w całym zakresie zakładanych warunków operacyjnych;
- 4) kwalifikacja Procesu (działania) (PQ – Performance Qualification): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że urządzenia i instalacje pomocnicze, połączone w jedną funkcjonalną całość, mogą pracować efektywnie i powtarzalnie zgodnie z zatwierdzoną metodą prowadzenia procesu i specyfikacjami.

12.4 Metodyka walidacji procesu

- 12.40 Walidacja Procesu (PV – Process Validation) jest udokumentowanym dowodem na to, że proces funkcjonujący w zakresie ustalonych wartości parametrów może efektywnie i powtarzalnie działać w celu wytworzenia produktu pośredniego lub substancji czynnej, które spełniają wymagania wcześniej ustalonych specyfikacji i właściwości jakościowych.
- 12.41 Istnieją trzy rodzaje walidacji. Zalecana jest walidacja prospektywna, ale są wyjątki, w odniesieniu do których dopuszcza się inne rodzaje walidacji podane poniżej.
- 12.42 Walidacja prospektywna powinna być wykonywana dla wszystkich procesów wytwarzania substancji czynnej, określonych w pkt 12.12. Walidacja prospektywna procesu wytwarzania danej substancji czynnej powinna być zakończona przed rozpoczęciem komercyjnej dystrybucji produktu leczniczego wytworzonego z tej substancji.
- 12.43 Walidacja równoczesna może być przeprowadzona wtedy, kiedy dane dotyczące powtarzalności walidowanego procesu nie są dostępne, ze względu na to, że wyprodukowano niewystarczającą liczbę serii danej substancji czynnej lub rzadko wytwarza się substancję czynną oraz serie substancji czynnej są wytwarzane w zwalidowanym procesie, który został zmodyfikowany. Dopuszcza się możliwość zwolnienia i użycia do wytwarzania produktów leczniczych serii substancji czynnych wytworzonych w trakcie walidacji równoczesnej. W takim przypadku podstawą zwolnienia serii do obrotu jest dokładne monitorowanie procesu wytwarzania oraz badanie jakości tych serii substancji czynnych.
- 12.44 Wyjątkowo dopuszcza się możliwość przeprowadzenia walidacji retrospektywnej dla dobrze znanego procesu, który został zastosowany bez znaczących zmian jakości substancji czynnej, będących następstwem zmian surowców, urządzeń i pomieszczeń, systemów, instalacji pomocniczych lub procesu produkcyjnego. Walidację retrospektywną może być przeprowadzona, jeżeli:
 - 1) zostały zidentyfikowane krytyczne atrybuty jakości substancji czynnej i krytyczne parametry procesu;
 - 2) zostały ustalone odpowiednie metody kontroli procesu oraz kryteria akceptacji;
 - 3) nie wystąpiły istotne odchylenia od procesu lub od ustalonej jakości produktu, wynikłe z przyczyn innych niż błąd operatora lub awaria urządzeń niezwiązana z odpowiednością urządzeń;
 - 4) profile zanieczyszczeń zostały ustalone dla istniejącej substancji czynnej.
- 12.45 Serie wybrane do walidacji retrospektywnej powinny być reprezentatywne dla wszystkich serii wytworzonych podczas danego okresu, łącznie z wszystkimi seriami, które nie spełniły wymagań specyfikacji, a liczba serii powinna być wystarczająca dla wykazania powtarzalności procesu. Próby archiwalne mogą być poddane badaniom w celu uzyskania danych do retrospektywnej walidacji procesu.

12.5 Program walidacji procesu

- 12.50 Liczba cykli procesu koniecznych do przeprowadzenia walidacji zależy od złożoności procesu lub charakteru planowanych zmian w procesie. Do walidacji prospektywnej i równoczesnej zostaną użyte trzy kolejne udane serie produkcyjne jako podstawa, lecz w pewnych sytuacjach może zaistnieć konieczność przeprowadzenia większej liczby cykli dla udowodnienia powtarzalności procesu (np. wówczas, kiedy walidacji podlegają złożone procesy wytwarzania substancji czynnej lub procesy długotrwałe). W przypadku walidacji retrospektywnej, zazwyczaj dane z dziesięciu do trzydziestu kolejnych serii powinny być poddane badaniu w celu oceny powtarzalności procesu, ale dopuszcza się badanie mniejszej liczby serii, jeżeli jest to uzasadnione.
- 12.51 Krytyczne parametry procesowe są kontrolowane i monitorowane podczas procesu walidacji. Parametry procesu niezwiązane z jakością, takie jak zmienne parametry kontrolowane dla zminimalizowania zużycia energii elektrycznej lub zużycia urządzeń, nie muszą być objęte procesem walidacji.
- 12.52 Walidacja procesu powinna potwierdzić, że profil zanieczyszczeń każdej substancji czynnej mieści się w wymaganych granicach. Profil zanieczyszczeń powinien być porównywalny lub lepszy od danych historycznych lub, tam gdzie ma to zastosowanie, profilu określonego podczas procesu rozwoju lub profilu serii wykorzystywanych w podstawowych badaniach klinicznych lub toksykologicznych.

12.6 Okresowy przegląd systemów zwalidowanych

- 12.60 Systemy i procesy powinny być poddawane okresowej ocenie w celu sprawdzenia i potwierdzenia, że nadal funkcjonują prawidłowo w sposób, jaki został zwalidowany. Jeżeli nie wprowadzono żadnych znaczących zmian do systemu lub procesu, a przegląd jakości potwierdza, że w wyniku funkcjonowania

danego systemu lub procesu niezmiennie powstaje produkt spełniający wymagania odpowiedniej specyfikacji, wtedy zwykle nie ma potrzeby przeprowadzania rewalidacji.

12.7 Walidacja czyszczenia

- 12.70 Procedury czyszczenia powinny być walidowane. Ogólnie, walidacja czyszczenia powinna być ukierunkowana na sytuacje lub etapy procesu, w których zanieczyszczenie lub przenoszenie materiałów stwarza największe ryzyko dla jakości substancji czynnej. Na przykład, we wczesnej fazie produkcji może nie być konieczne przeprowadzanie walidacji procedur czyszczenia urządzeń, jeżeli pozostałości są usuwane w kolejnych etapach oczyszczania.
- 12.71 Walidacja procedur czyszczenia powinna odzwierciedlać rzeczywisty sposób użytkowania urządzeń. Jeżeli różne substancje czynne lub produkty pośrednie są wytwarzane za pomocą tych samych urządzeń i urządzenia są czyszczone według tej samej procedury, do walidacji czyszczenia można wybrać reprezentatywny produkt pośredni lub substancję czynną. Wybór ten powinien być dokonany z uwzględnieniem danych na temat rozpuszczalności substancji i trudności czyszczenia oraz obliczenia limitów pozostałości, które uwzględniają siłę działania, toksyczność i stabilność substancji.
- 12.72 Protokół walidacji czyszczenia powinien zawierać opis urządzeń, które mają być czyszczone, a także procedury, materiały, najwyższe dopuszczalne poziomy zanieczyszczeń, parametry, które mają być monitorowane i kontrolowane, a także stosowane metody analityczne. W protokole powinny być określone również rodzaje prób, jakie należy pobrać, oraz sposób ich pobierania i oznakowywania.
- 12.73 W zależności od sytuacji próby pobiera się przez pobieranie wymazów, płukanie lub innymi metodami (np. bezpośredniej ekstrakcji), w celu wykrycia zarówno nierozpuszczalnych, jak i rozpuszczalnych pozostałości. Stosowane metody pobierania prób powinny umożliwiać ilościowe oznaczenia pozostałości znajdujących się na powierzchniach urządzeń po czyszczeniu. Pobieranie prób metodą wymazów może być niepraktyczne, jeżeli powierzchnie, z którymi kontaktuje się produkt, są trudno dostępne z powodu budowy urządzenia lub ze względu na ograniczenia wynikające z procesu (np. wówczas, kiedy próby należy pobrać z wewnętrznych powierzchni przewodów, rur przesyłowych, zbiorników reaktorów z małymi włączami, lub w których operowano silnie toksycznymi materiałami, a także z małych, skomplikowanych urządzeń, takich jak mikronizery i mikrofluidyzatory).
- 12.74 Należy zastosować zwalidowane metody analityczne o czułości umożliwiającej wykrycie pozostałości lub zanieczyszczeń. Granica wykrywalności każdej zastosowanej metody analitycznej powinna być wystarczająca do wykrycia pozostałości lub zanieczyszczeń na akceptowalnym ustalonym poziomie. Dla każdej zastosowanej metody analitycznej należy ustalić osiągnięty poziom odzysku. Limity pozostałości mają uzasadnienie praktyczne, są osiągalne, weryfikowalne i wyznaczane na podstawie najbardziej szkodliwych pozostałości. Limity mogą być ustalone na podstawie danych o farmakologicznym, toksykologicznym lub fizjologicznym działaniu substancji czynnej lub jej najbardziej szkodliwego składnika.
- 12.75 Badania wykonywane w czasie czyszczenia i sanizacji urządzeń obejmują zanieczyszczenia mikrobiologiczne i zanieczyszczenia endotoksynami, w przypadku procesów, w których istnieje konieczność zredukowania całkowitej liczby drobnoustrojów lub endotoksyn w substancji czynnej, lub innych procesów, w których takie zanieczyszczenia stanowiłyby problem (np. w przypadku wytwarzania niesterylnej substancji czynnej, przeznaczonej do wytwarzania sterylnych produktów leczniczych).
- 12.76 Zwalidowane procedury czyszczenia powinny być regularnie kontrolowane w celu zapewnienia, że zachowują wymaganą skuteczność i mogą być stosowane w trakcie rutynowej produkcji. Czystość urządzeń może być monitorowana przy zastosowaniu badań analitycznych i, jeżeli to możliwe, wizualnie. Ocena wizualna umożliwia wykrycie znacznych zanieczyszczeń skoncentrowanych na małych powierzchniach, które mogłyby pozostać niewykryte, jeżeli monitorowanie czystości byłoby ograniczone do pobierania prób lub wykonywania analiz laboratoryjnych.

12.8 Walidacja metod analitycznych

- 12.80 Metody analityczne powinny być zwalidowane. Odstępstwo od powyższego wymagania dopuszczalne jest jedynie wówczas, kiedy stosowane metody są opisane we właściwej farmakopei lub innych uznanych materiałach źródłowych. Niemniej jednak, odpowiedniość wszystkich stosowanych metod powinna być sprawdzona i udokumentowana w rzeczywistych warunkach stosowania.
- 12.81 Metody analityczne powinny być walidowane zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji, dotyczącymi walidacji metod analitycznych. Zakres przeprowadzonej walidacji metody analitycznej odzwierciedla przeznaczenie tej metody i etap procesu produkcji substancji czynnej, w którym jest stosowana.
- 12.82 Przed rozpoczęciem walidacji metod analitycznych należy rozważyć przeprowadzenie właściwej kwalifikacji aparatury laboratoryjnej.
- 12.83 Przechowywane są kompletne zapisy dotyczące każdej zmiany zwalidowanych metod analitycznych. Zapisy te obejmują przyczynę zmiany i zawierają właściwe dane potwierdzające, że wyniki uzyskane

zmienioną metodą są równie dokładne i wiarygodne, jak wyniki otrzymane oryginalną metodą przed wprowadzeniem zmiany.

13. Kontrola zmian

- 13.10 Wytwórca ustanawia formalny system kontroli zmian w celu dokonywania oceny wszystkich zmian, które mogą mieć wpływ na produkcję i kontrolę produktu pośredniego lub substancji czynnej.
- 13.11 Wytwórca posiada pisemne procedury dotyczące identyfikacji, dokumentowania, przeglądu i zatwierdzania zmian materiałów wyjściowych, specyfikacji, metod analitycznych, pomieszczeń, systemów wspomagających, urządzeń (w tym sprzętu komputerowego), etapów procesowych, etykietowania i materiałów opakowaniowych oraz oprogramowania.
- 13.12 Wszystkie propozycje zmian dotyczących zagadnień objętych wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania są zaplanowane, ocenione i zatwierdzone przez właściwe działy organizacyjne, a następnie ocenione i zatwierdzone przez dział jakości.
- 13.13 Wytwórca ocenia potencjalny wpływ proponowanych zmian na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych. Procedura klasyfikacji może pomóc w ustaleniu zakresu badań, walidacji i dokumentacji, niezbędnych dla uzasadnienia zmian w zwalidowanym procesie. Zmiany mogą być klasyfikowane (np. jako drobne lub istotne) w zależności od charakteru i wielkości zmian, a także od wpływu, jaki te zmiany mogą wywrzeć na proces. Decyzja o wykonaniu dodatkowych badań i walidacji, potwierdzających zasadność wprowadzania zmiany w zwalidowanym procesie, powinna wynikać z przesłanek naukowych.
- 13.14 W czasie implementacji zatwierdzonych zmian należy podjąć odpowiednie kroki, aby zapewnić, że wszystkie dokumenty, które powinny być zmodyfikowane ze względu na wprowadzaną zmianę, rzeczywiście są aktualizowane.
- 13.15 Należy dokonać oceny pierwszych serii wyprodukowanych przy zastosowaniu zmienionego procesu lub zbadanych przy zastosowaniu zmienionej metody analitycznej.
- 13.16 Należy ocenić potencjalny wpływ krytycznych zmian na ustalony termin ważności i termin ponownego badania. Jeżeli jest to konieczne, próby produktów pośrednich lub substancji czynnych wyprodukowanych w zmodyfikowanym procesie należy poddać przyspieszonym badaniom stabilności lub dodać je do programu monitoringu stabilności.
- 13.17 Wytwórcy produktów leczniczych są powiadamiani przez wytwórców substancji czynnych o wprowadzaniu zmian w procesie produkcji i procedurach kontroli procesu, jeżeli zmiany te mogą wpływać na jakość danej substancji czynnej.

14. Odrzucanie i ponowne wykorzystanie materiałów

14.1 Odrzucanie

- 14.10 Produkty pośrednie i substancje czynne, które nie spełniają wymagań ustalonych specyfikacji, powinny zostać jako takie zidentyfikowane i poddane kwarantannie. Te produkty pośrednie i substancje czynne mogą zostać przetworzone lub przerobione, jak określono poniżej. Końcowe przeznaczenie odrzuconych materiałów jest udokumentowane.

14.2 Powtórne przetwarzanie

- 14.20 Dopuszcza się powtórne wprowadzanie produktu pośredniego lub substancji czynnej, także niespełniających wymagań lub specyfikacji, z powrotem do procesu i przetworzenie tej substancji przez powtórzenie etapu krystalizacji lub innych operacji o charakterze chemicznym lub fizycznym (np. destylacji, filtracji, chromatografii, mielenia), będących częścią standardowego procesu produkcyjnego. Jednakże, jeżeli takie powtórne przetwarzanie jest stosowane w przypadku produkcji większości serii, powinno być uznawane za część standardowego procesu wytwarzania.
- 14.21 Kontynuacja etapu procesu po tym, jak wykonane badania kontroli procesu wykazują, że ten etap jest niezakończony, jest uważana za część standardowego procesu. Nie jest to uważane za powtórne przetwarzanie.
- 14.22 Wprowadzanie nieprzereagowanego materiału z powrotem do procesu i powtarzanie reakcji chemicznej jest uważane za powtórne przetwarzanie, chyba że powtórzenie reakcji jest integralną częścią procesu. Takie powtórne przetwarzanie powinna poprzedzać dokładna ocena w celu zapewnienia, że nie ma ono niekorzystnego wpływu na jakość produktu pośredniego lub substancji czynnej spowodowanego potencjalnym powstaniem produktów ubocznych lub nadmiernie przereagowanych materiałów.

14.3 Przerabianie

- 14.30 Przed podjęciem decyzji o przerobieniu serii niespełniającej wymagań, specyfikacji lub ustanowionych standardów przeprowadza się postępowanie wyjaśniające w celu określenia przyczyn wystąpienia niezgodności.

- 14.31 Serie, które zostały przerobione, powinny być poddane odpowiedniej ocenie i badaniom, w tym, jeżeli jest to wskazane, także badaniu stabilności, a dokumentacja przerabianego produktu ma wykazać, że jakość tego produktu jest równoważna jakości produktu wytworzonego podczas oryginalnego procesu. Walidacja równoczesna jest często właściwą walidacją w stosunku do procedur przerabiania. Pozwala to na zdefiniowanie w protokole walidacyjnym procedury przerobienia serii, opisanie sposobu realizacji tej procedury oraz oczekiwanych wyników. Jeżeli ma być przerobiona tylko jedna seria, po zakończeniu przerabiania i opracowaniu raportu seria ta może być zwolniona, o ile stwierdzono jej zgodność z odpowiednimi wymaganiami.
- 14.32 Należy opracować procedury porównywania profilu zanieczyszczeń każdej przerobionej serii substancji czynnej z profilem zanieczyszczeń serii wytwarzanej w toku standardowego procesu. Jeżeli rutynowe metody analityczne są nieodpowiednie do oceny przerobionej serii, należy zastosować metody dodatkowe.

14.4 Odzyskiwanie materiałów i rozpuszczalników

- 14.40 Dopuszcza się odzyskiwanie (np. z macierzystych roztworów lub filtratów) substratów, produktów pośrednich lub substancji czynnych, pod warunkiem że istnieją zatwierdzone procedury odzyskiwania, a odzyskany materiał spełnia wymagania specyfikacji odpowiednie do ich zamierzonego użycia.
- 14.41 Rozpuszczalniki mogą być odzyskiwane i ponownie wykorzystywane w tych samych lub w innych procesach przy założeniu, że procedury odzyskiwania podlegają kontroli i monitorowaniu w celu potwierdzenia, przed ponownym wykorzystaniem lub wymieszaniem rozpuszczalników z innymi zwolnionymi materiałami, że jakość tych rozpuszczalników jest zgodna z odpowiednimi wymaganiami.
- 14.42 Nowe i odzyskane rozpuszczalniki lub odczynniki mogą być łączone, jeżeli odpowiednie badania wykazą, że są one odpowiednie do wszystkich procesów wytwarzania, w których mogą być użyte.
- 14.43 Zastosowanie odzyskanych rozpuszczalników, roztworów macierzystych i innych odzyskanych materiałów należy odpowiednio udokumentować.

14.5 Zwroty

- 14.50 Zwrócone produkty pośrednie lub substancje czynne powinny zostać jako takie zidentyfikowane i poddane kwarantannie.
- 14.51 Jeżeli istnieją wątpliwości, w jakich warunkach były przechowywane i transportowane zwrócone produkty pośrednie lub substancje czynne, lub jeżeli stan pojemników budzi zastrzeżenia, zwrócone produkty pośrednie i substancje czynne powinny być powtórnie przetworzone, przerobione lub zniszczone.
- 14.52 Wytwórca prowadzi zapisy dotyczące zwróconych produktów pośrednich lub substancji czynnych. Dokumentacja każdego zwrotu obejmuje:
- 1) nazwę i adres zwracającego;
 - 2) nazwę produktu pośredniego lub substancji czynnej, numer serii i zwróconą ilość;
 - 3) przyczynę zwrotu;
 - 4) decyzje dotyczące użycia lub utylizacji zwróconego produktu pośredniego lub substancji czynnej.

15. Reklamacje i wycofania

- 15.10 Wszystkie reklamacje związane z jakością produktu, zgłoszone ustnie lub pisemnie, są zapisane i poddane postępowaniu wyjaśniającemu, zgodnie z pisemną procedurą.
- 15.11 Rejestr reklamacji obejmuje:
- 1) nazwę i adres podmiotu dokonującego reklamacji;
 - 2) nazwisko i numer telefonu osoby składającej reklamację;
 - 3) istotę reklamacji (łącznie z nazwą i numerem serii substancji czynnej);
 - 4) datę przyjęcia reklamacji;
 - 5) opis wstępnie podjętych działań wyjaśniających (w tym daty i tożsamość osoby podejmującej działania);
 - 6) opis wszystkich podjętych kolejnych działań;
 - 7) odpowiedź wysłaną przez producenta do podmiotu dokonującego reklamacji (łącznie z datą wysłania odpowiedzi);
 - 8) końcową decyzję dotyczącą serii albo szarży produktu pośredniego lub substancji czynnej.
- 15.12 Zapisy dotyczące reklamacji są przechowywane w celu oceny trendów, częstotliwości i wagi reklamacji danego produktu, a także mając na względzie podejmowanie dodatkowych natychmiastowych działań naprawczych, jeżeli jest to właściwe.
- 15.13 Istnieje pisemna procedura określająca warunki, w których należy rozważyć wycofanie serii produktu pośredniego lub substancji czynnej z obrotu.
- 15.14 Procedura wycofania serii produktu z obrotu określa, kto powinien uczestniczyć w ocenie informacji związanych z wycofaniem, kto powinien zostać poinformowany o wycofaniu, w jaki sposób inicjuje się proces wycofania i jak należy postępować z wycofanym materiałem.

15.15 W sytuacji poważnej lub potencjalnie zagrażającej życiu pacjentów wytwórca informuje i konsultuje dalsze postępowanie z Głównym Inspektorem Farmaceutycznym.

16. Wytwórcy kontraktowi (w tym laboratoria)

16.10 Wytwórcy kontraktowi (w tym laboratoria) spełniają wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania określone w niniejszym załączniku. Należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym oraz na zachowanie odtwarzalności wszystkich prowadzonych działań.

16.11 Wytwórcy kontraktowi (w tym laboratoria) są oceniani przez zleceniodawcę w celu uzyskania potwierdzenia zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania specyficznych operacji prowadzonych przez wytwórcę kontraktowego.

16.12 Istnieje pisemna, zatwierdzona umowa pomiędzy zleceniodawcą a zleceniobiorcą, szczegółowo określająca odpowiedzialność obu stron w zakresie przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, obejmująca także zagadnienia kontroli jakości.

16.13 Umowa pozwala zleceniodawcy na przeprowadzenie u zleceniobiorcy audytu pomieszczeń i instalacji, oceniającego zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania.

16.14 Tam gdzie jest dopuszczalne podzlecenie wykonania niektórych operacji, zleceniobiorca nie może, bez zgody zleceniodawcy poprzedzonej oceną i zatwierdzeniem nowych uzgodnień, zlecać podmiotowi trzeciemu pracy zlecone na mocy umowy.

16.15 Dokumentacja produkcyjna i laboratoryjna jest przechowywana w miejscu, w którym prowadzona jest dana działalność, i jest łatwo dostępna.

16.16 Nie dokonuje się zmian w procesie, sprzęcie, metodach badań, specyfikacjach lub innych wymagań określonych umową bez uprzedniego poinformowania o tym zleceniodawcy i uzyskania od niego zgody.

17. Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy oraz przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania)

17.1 Zastosowanie

17.10 Wymagania określone w pkt 17 mają zastosowanie do podmiotu innego niż pierwotny wytwórca, mającego odpowiednie uprawnienia do sprzedaży, przepakowywania, przeetykietowywania, transportowania, dystrybucji i przechowywania substancji czynnych lub produktów pośrednich.

17.11 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania) mają spełniać wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania opisane w niniejszym załączniku.

17.2 Odtwarzalność informacji o dystrybucji substancji czynnych i produktów pośrednich

17.20 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania) przechowują pełną dokumentację umożliwiającą prześledzenie historii dystrybucji substancji czynnych i produktów pośrednich. Dokumenty, które powinny być przechowywane i być dostępne, obejmują:

- 1) nazwę pierwotnego wytwórcy;
- 2) adres pierwotnego wytwórcy;
- 3) dokumenty zamówień;
- 4) listy przewozowe (dokumenty transportowe);
- 5) dokumenty przyjęcia;
- 6) nazwę lub oznaczenie substancji czynnej lub produktu pośredniego;
- 7) numer serii nadany przez producenta;
- 8) zapisy dotyczące transportu i dystrybucji;
- 9) wszystkie Certyfikaty Analityczne, łącznie z pochodzącymi od pierwotnego wytwórcy;
- 10) termin ponownego badania lub termin ważności.

17.3 Zarządzanie jakością

17.30 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania) ustanowią, udokumentują i wdrożą skuteczny system zarządzania jakością, o którym mowa w pkt 2.

17.4 Przepakowywanie, przeetykietowywanie i przechowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich

17.40 W celu zapewnienia tożsamości i czystości substancji czynnych i produktów pośrednich oraz w celu zapobiegania pomieszaniu materiałów, przepakowywanie, wtórne oznakowywanie etykietami i przechowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich jest realizowane pod kontrolą prowadzoną zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, zamieszczonymi w niniejszym załączniku.

17.41 Przepakowywanie jest prowadzone w odpowiednich warunkach środowiskowych w celu uniknięcia zanieczyszczenia z otoczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego.

17.5 Stabilność

17.50 Badania stabilności w celu uzasadnienia przyznanego terminu ważności lub terminu ponownego badania są prowadzone, w przypadku gdy substancja czynna lub produkt pośredni jest przepakowany do innego typu pojemnika niż ten stosowany przez wytwórcę substancji czynnej lub produktu pośredniego.

17.6 Przepływ informacji

17.60 Agenci, brokerzy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania) przekazują klientowi otrzymane od producenta informacje dotyczące jakości substancji czynnej lub produktu pośredniego oraz uregulowań prawnych w tym zakresie, a także informacje od klienta do wytwórcy substancji czynnej lub produktu pośredniego.

17.61 Agent, broker, handlowiec, dystrybutor, przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania), który dostarcza daną substancję czynną lub produkt pośredni klientowi, udostępnia nazwę pierwotnego wytwórcy substancji czynnej lub produktu pośredniego oraz numer serii będącej przedmiotem dostawy.

17.62 Agent udzieli informacji o tożsamości wytwórcy substancji czynnej lub produktu pośredniego odpowiednim władzom na ich żądanie. Wytwórca może sam udzielić odpowiedzi bezpośrednio odpowiednim władzom lub poprzez autoryzowanych przedstawicieli, w zależności od powiązań prawnych istniejących między autoryzowanymi przedstawicielami a pierwotnym wytwórcą substancji czynnych lub produktów pośrednich (w tym kontekście „autoryzowany” oznacza autoryzowany przez wytwórcę).

17.63 Spełnione są szczegółowe wymagania dotyczące Certyfikatów Analitycznych, zamieszczone w pkt 11.4.

17.7 Postępowanie z reklamacjami i wycofaniami

17.70 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania) przechowują zapisy dotyczące reklamacji oraz wycofywania z obrotu, zgodnie z pkt 15, dla wszystkich reklamacji lub wycofowań z obrotu, które ich dotyczą.

17.71 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania) wspólnie z pierwotnym wytwórcą substancji czynnej lub produktu pośredniego dokonują przeglądu reklamacji w celu określenia, czy istnieje konieczność podjęcia dalszych działań, zarówno w stosunku do klientów, którym dostarczono tę substancję czynną lub ten produkt pośredni, jak również w stosunku do odpowiednich władz, albo obu tych podmiotów. Właściwa z zainteresowanych stron (wytwórca lub pośrednik) przeprowadzi i udokumentuje przebieg postępowania wyjaśniającego przyczyny reklamacji lub wycofania z obrotu. Postępowanie wyjaśniające przyczyny reklamacji lub wycofania jest przeprowadzane i dokumentowane przez zainteresowaną stronę.

17.72 Jeżeli reklamacja odnosi się do pierwotnego wytwórcy substancji czynnej lub produktu pośredniego, zapis dotyczący reklamacji, dokonywany przez agentów, brokerów, handlowców, dystrybutorów, przedsiębiorców świadczących usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania), zawiera każdą odpowiedź na reklamację, otrzymaną od pierwotnego wytwórcy substancji czynnych lub produktów pośrednich (w tym datę i udzielone wyjaśnienia).

17.8 Postępowanie ze zwrotami

17.80 Postępowanie w przypadku zwrotów jest zgodne z opisem zamieszczonym w pkt 14.52. Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania) przechowują dokumentację o zwróconych substancjach czynnych i produktach pośrednich.

18. Szczególne wymagania dotyczące substancji czynnych wytwarzanych na drodze hodowli komórkowej lub fermentacji**18.1 Wymagania ogólne**

18.10 Wymagania zawarte w pkt 18 mają na celu określenie specyficznych metod kontroli nad wytwarzaniem substancji czynnych na drodze hodowli komórkowej lub fermentacji, prowadzonej przy użyciu organizmów naturalnie występujących lub rekombinowanych, w aspektach, które w poprzednich rozdziałach nie zostały określone w wystarczająco wyczerpujący sposób. Stanowią one uzupełnienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania omówionych w pozostałych przepisach niniejszego załącznika. Wymagania dla fermentacji stosowane w „klasycznych” procesach produkcji małych cząsteczek i wymagania obowiązujące przy prowadzeniu procesów wykorzystujących rekombinowane i nierekombinowane organizmy do produkcji białek lub polipeptydów są takie same, jednak oba rodzaje procesów różnią się zakresem kontroli. Tam gdzie znajduje to zastosowanie praktyczne, zostaną

określone te różnice. Ogólnie, zakres kontroli procesów biotechnologicznych stosowanych do produkcji białek i polipeptydów jest większy niż dla procesów klasycznej fermentacji.

- 18.11 Określenie „proces biotechnologiczny” odnosi się do wykorzystania w produkcji substancji czynnej komórek lub organizmów, które powstały lub zostały zmodyfikowane na drodze rekombinacji DNA, hybrydyzacji DNA lub na drodze innych technologii. Substancje czynne produkowane w toku procesów biotechnologicznych zazwyczaj składają się z substancji o dużej masie cząsteczkowej, takich jak białka i polipeptydy, dla których specyficzne wymagania są określone poniżej. Niektóre substancje czynne o małej masie cząsteczkowej, takie jak antybiotyki, aminokwasy, witaminy i węglowodany, mogą być również produkowane za pomocą technologii wykorzystującej rekombinację DNA. Zakres kontroli dla tych rodzajów substancji czynnych jest podobny do stosowanego w klasycznej fermentacji.
- 18.12 Określenie „klasyczna fermentacja” odnosi się do procesów produkcji substancji czynnych, wykorzystujących mikroorganizmy istniejące w naturze lub modyfikowane metodami konwencjonalnymi (np. napromienianiem lub mutagenezą chemiczną). Substancje czynne produkowane za pomocą klasycznej fermentacji są to zazwyczaj produkty o małej masie cząsteczkowej, antybiotyki, aminokwasy, witaminy lub węglowodany.
- 18.13 Produkcja substancji czynnych lub produktów pośrednich na drodze hodowli komórkowej lub fermentacji obejmuje procesy biologiczne, takie jak namnażanie komórek lub ekstrakcja i oczyszczanie materiału pochodzącego z żywych organizmów. Pewne dodatkowe procesy, takie jak modyfikacja fizykochemiczna, mogą być także częścią procesu produkcyjnego. Stosowane surowce (pożywki, składniki roztworów buforowych) mogą umożliwiać wzrost mikroorganizmów będących zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi. W pewnych przypadkach, ze względu na źródło pochodzenia, metodę przygotowania lub zamierzone zastosowanie danej substancji czynnej lub produktu pośredniego, może istnieć konieczność kontroli obciążenia biologicznego, zanieczyszczenia wirusami lub endotoksynami w czasie wytwarzania oraz monitorowania stosownych etapów procesu produkcyjnego.
- 18.14 Wytwórca przeprowadza odpowiednie kontrole na wszystkich etapach wytwarzania w celu zapewnienia wymaganej jakości produktów pośrednich lub substancji czynnej. Pomimo tego, że niniejsze wymagania obejmują zakresem proces od etapu hodowli komórkowej lub fermentacji, należy mieć na uwadze konieczność prowadzenia odpowiedniej kontroli także podczas prowadzenia wcześniejszych etapów produkcji (np. utrzymywania banków komórek). Niniejsze wymagania odnoszą się do hodowli komórkowej lub fermentacji od momentu, gdy fiolka z banku komórek zostaje wyjęta w celu użycia jej do wytwarzania.
- 18.15 W celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia należy używać odpowiedniego wyposażenia oraz prowadzić kontrolę środowiska. Kryteria akceptacji dotyczące parametrów środowiska i częstotliwości ich monitorowania powinny być wyznaczane z uwzględnieniem etapu produkcji i warunków produkcji (otwartych, zamkniętych albo izolowanych).
- 18.16 Kontrola procesu obejmuje:
- 1) utrzymywanie roboczego banku komórek (tam gdzie jest to konieczne);
 - 2) prawidłowość inokulacji i wzrostu hodowli;
 - 3) kontrolę krytycznych parametrów prowadzenia procesu fermentacji lub hodowli komórkowej;
 - 4) monitorowanie procesu wzrostu komórek, ich żywotności (dla większości procesów hodowli komórkowej) i produktywności, tam gdzie ma to zastosowanie;
 - 5) procedury zbioru i oczyszczania, których celem jest usunięcie komórek, pozostałości komórkowych i składników pożywek, przy jednoczesnym zabezpieczeniu produktu pośredniego lub substancji czynnej przed zanieczyszczeniem (szczególnie mikrobiologicznym) i przed pogorszeniem jakości;
 - 6) monitorowanie obciążenia biologicznego oraz, tam gdzie jest to konieczne, poziomu endotoksyn na odpowiednich etapach produkcji;
 - 7) sposoby zabezpieczenia przed skażeniem wirusami, zgodnie z wytyczną Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q5A (Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin).
- 18.17 Jeżeli jest to uzasadnione, należy udowodnić skuteczność usuwania składników pożywek, białek komórek żywiciela użytego do produkcji, innych zanieczyszczeń związanych z procesem, zanieczyszczeń związanych z produktem i wszelkich innych zanieczyszczeń.
- 18.2 Utrzymywanie banku komórek i prowadzenie zapisów**
- 18.20 Dostęp do banku komórek jest ograniczony wyłącznie dla upoważnionych pracowników.
- 18.21 Banki komórek są przechowywane w warunkach zapewniających zachowanie żywotności komórek i zapobiegających zanieczyszczeniom.
- 18.22 Przechowuje się zapisy dotyczące wykorzystania fiolek z banków komórek oraz warunków ich przechowywania.

18.23 Tam gdzie ma to zastosowanie, banki komórek są okresowo monitorowane w celu określenia ich przydatności do użycia.

18.24 Wyczerpujące omówienie zagadnień związanych z bankiem komórkowym znajduje się w wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q5D (Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological or Biological Products).

18.3 Hodowla komórkowa lub fermentacja

18.30 W przypadku konieczności uzupełnienia substratów komórkowych, pożywek, roztworów buforowych lub gazów w warunkach aseptycznych, należy, o ile to możliwe, używać systemów zamkniętych lub izolowanych. Jeżeli inokulacja pierwszego lub kolejnych zbiorników albo operacje uzupełniania pożywek lub roztworów buforowych są prowadzone w otwartych zbiornikach, istnieje system kontroli i odpowiednie procedury, mające na celu minimalizację ryzyka zanieczyszczenia.

18.31 Jeżeli jakość substancji czynnej może być zagrożona zanieczyszczeniem mikrobiologicznym, operacje przebiegające w otwartych naczyniach są wykonywane w boksie biologicznie bezpiecznym lub w środowisku podobnie kontrolowanym.

18.32 Personel jest odpowiednio ubrany i w czasie pracy z hodowlami zachowuje odpowiednie środki ostrożności.

18.33 Krytyczne parametry operacyjne (np. temperatura, pH, parametry mieszania, dodawanie gazów, ciśnienie) są monitorowane w celu zapewnienia zgodności z ustalonym procesem. Wzrost komórek, ich żywotność (dla większości procesów hodowli komórkowej) i, tam gdzie ma to zastosowanie, także ich produktywność, są również monitorowane. Parametry krytyczne będą różne dla różnych procesów, a w przypadku klasycznej fermentacji niektóre parametry (np. żywotność komórek) mogą nie być monitorowane.

18.34 Urządzenia do prowadzenia hodowli komórkowej są czyszczone i sterylizowane po użyciu. Jeżeli jest to potrzebne, urządzenia do fermentacji są czyszczone i poddawane sanityzacji lub sterylizacji.

18.35 Pożywki są sterylizowane przed użyciem, jeżeli jest to konieczne ze względu na zachowanie jakości substancji czynnej.

18.36 Istnieją odpowiednie procedury mające na celu wykrywanie zanieczyszczeń i określanie działań naprawczych podejmowanych w przypadku wystąpienia zanieczyszczenia. Procedury te zawierają wymagania dotyczące oceny wpływu zanieczyszczenia na produkt oraz opis czyszczenia urządzeń przed produkcją następnych serii. Organizmy obce wykryte podczas procesów fermentacji powinny zostać zidentyfikowane i, jeżeli jest to konieczne, należy ocenić wpływ ich obecności na jakość produktu. Wyniki takiej oceny są uwzględniane przy podejmowaniu decyzji o dalszym postępowaniu z wytworzonym materiałem.

18.37 Prowadzone są zapisy dotyczące stwierdzonych przypadków zanieczyszczenia.

18.38 Sprzęt niededykowany jest poddawany, jeżeli jest to uzasadnione, dodatkowym badaniom po jego czyszczeniu między kampaniami produkcyjnymi, w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego.

18.4 Zbiór, izolowanie i oczyszczanie

18.40 Etapy zbioru, mające na celu zarówno usunięcie komórek lub ich elementów składowych, jak i zebranie elementów składowych komórek, powstałych po rozpadzie komórek, są prowadzone w wyznaczonych miejscach i w określonych urządzeniach zaprojektowanych w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia.

18.41 Procedury zbioru i oczyszczania, których celem jest usunięcie lub inaktywacja organizmów stosowanych podczas produkcji oraz eliminacja pozostałości komórkowych i składników pożywek (przy jednoczesnym minimalizowaniu ryzyka rozkładu, zanieczyszczenia i utraty jakości), zapewniają otrzymanie produktu pośredniego lub substancji czynnej o odpowiedniej jakości.

18.42 Sprzęt po użyciu jest odpowiednio wycyszczony i, jeżeli ma to zastosowanie, sanityzowany. Dopuszcza się wielokrotne prowadzenie produkcji serii z pominięciem etapu czyszczenia, jeżeli nie powoduje to obniżenia jakości danego produktu pośredniego lub substancji czynnej.

18.43 Jeżeli używa się otwartych systemów, oczyszczanie jest prowadzone w warunkach środowiska odpowiednich dla zachowania jakości produktu.

18.44 Jeżeli sprzęt jest używany do różnych produktów, może okazać się właściwe przeprowadzenie dodatkowych czynności kontrolnych, takich jak użycie dedykowanych żywic chromatograficznych lub dodatkowych badań.

18.5 Etapy usuwania i inaktywacji wirusów

18.50 W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zapoznać się z wytyczną Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q5A (Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin).

- 18.51 W przypadku niektórych procesów, etapy usuwania i inaktywacji wirusów są etapami krytycznymi i są przeprowadzane w zakresie zwalidowanych parametrów.
- 18.52 Wytwórca podejmuje odpowiednie środki ostrożności w celu zabezpieczenia materiału, który został poddany operacji usuwania lub inaktywacji wirusów, przed potencjalnym wirusowym zanieczyszczeniem pochodzącym z materiału znajdującego się we wcześniejszej fazie procesu (poprzedzającej usuwanie lub inaktywację wirusów). W celu zminimalizowania zagrożenia powtórnego zanieczyszczenia wirusami, procesy w otwartych urządzeniach są prowadzone w wyznaczonych miejscach, oddzielonych od miejsc, w których są prowadzone inne czynności produkcyjne, i obsługiwanych przez oddzielne instalacje wentylacyjne.
- 18.53 Ten sam sprzęt zwykle nie jest używany w różnych etapach oczyszczania. Jednakże, jeżeli ma być używany ten sam sprzęt, przed ponownym użyciem poddaje się go odpowiedniemu czyszczeniu i sanityzacji. Podejmuje się odpowiednie środki ostrożności w celu uniknięcia potencjalnego przeniesienia wirusów z poprzedzających etapów (np. przez sprzęt lub środowisko).

19. Substancje czynne przeznaczone do stosowania w badaniach klinicznych

19.1 Wymagania ogólne

- 19.10 Nie wszystkie czynności kontrolne określone w przepisach niniejszego załącznika są odpowiednie w przypadku produkcji nowej substancji czynnej do celów badawczych na etapie badań rozwojowych. Pkt 19 określa szczegółowe wymagania, których zastosowanie ogranicza się do produkcji nowej substancji czynnej.
- 19.11 Czynności kontrolne wykonywane w czasie produkcji substancji czynnych przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych powinny być zgodne z etapem rozwoju produktu leczniczego, którego składnikiem jest dana substancja czynna. Procedury prowadzenia procesu oraz procedury badań są na tyle elastyczne, żeby umożliwiały wprowadzanie stosownych zmian wraz z rozwojem wiedzy o procesie oraz z postępem prac nad produktem leczniczym od badań przedklinicznych do etapów badań klinicznych. Kiedy prace nad rozwojem produktu leczniczego osiągną etap, w którym substancja czynna służy do wyprodukowania produktu leczniczego przeznaczonego do badań klinicznych, wytwórca zapewnia, że substancje czynne są wytwarzane w odpowiednich pomieszczeniach, przy użyciu odpowiednich procedur produkcji i kontroli w celu zapewnienia jakości danej substancji czynnej.

19.2 Jakość

- 19.20 Produkcja substancji czynnych przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych powinna przebiegać przy uwzględnieniu wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. Istnieje odpowiednia procedura zatwierdzenia każdej serii.
- 19.21 Tworzy się niezależny od produkcji Dział Jakości, do którego uprawnień należy podejmowanie decyzji o zatwierdzaniu bądź odrzucaniu każdej serii substancji czynnej, przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych.
- 19.22 Niektóre związane z badaniami funkcje, wykonywane przez Dział Jakości, mogą być realizowane przez inne jednostki organizacyjne.
- 19.23 Istnieje system kontroli jakości surowców, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich i substancji czynnych.
- 19.24 Problemy występujące w trakcie procesu oraz problemy związane z jakością są oceniane.
- 19.25 Oznakowanie substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych jest odpowiednio kontrolowane i ma identyfikować materiał jako przeznaczony do celów badawczych.

19.3 Sprzęt i obiekty

- 19.30 We wszystkich fazach badań klinicznych, w tym podczas procesu wytwarzania substancji czynnej przeznaczonej do użycia w badaniach klinicznych, w tym realizowanego w obiektach lub laboratoriach przeznaczonych do produkcji w małej skali, istnieją procedury, których celem jest zapewnienie, że sprzęt jest kalibrowany, czysty i odpowiedni do stosowania zgodnie z przeznaczeniem.
- 19.31 Procedury dotyczące używania obiektów zapewniają, że sposób postępowania z materiałami minimalizuje ryzyko zanieczyszczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego.

19.4 Kontrola surowców

- 19.40 Surowce stosowane w produkcji substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych są poddawane ocenie jakościowej przez przeprowadzenie odpowiednich badań. Jeżeli surowce są dostarczane z wynikami analiz przeprowadzonych przez dostawcę należy je poddać badaniu tożsamości. Jeżeli materiał jest niebezpieczny, można uznać wyniki analiz dostarczone przez dostawcę za wystarczające dane do oceny jakości surowca.
- 19.41 W niektórych przypadkach, jakość surowców może być określana przed użyciem na podstawie potwierdzenia w reakcji w małej skali (próba technologiczna), a w dalszej kolejności na podstawie wyników badań analitycznych.

19.5 Produkcja

19.50 Produkcja substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych jest udokumentowana w dziennikach laboratoryjnych, raportach serii i w innych odpowiednich dokumentach. Te dokumenty powinny zawierać informacje na temat użycia materiałów produkcyjnych, sprzętu, przebiegu procesu i obserwacji naukowych.

19.51 Oczekiwana wydajność procesu może być bardziej zmienna i mniej zdefiniowana niż oczekiwana wydajność wyznaczana dla procesów przemysłowych. Nie wymaga się prowadzenia badań nad zmiennością wydajności procesu.

19.6 Walidacja

19.60 Walidacja procesu produkcji substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych zwykle nie jest wymagana w przypadku produkcji pojedynczej serii substancji czynnej lub gdy zmiany procesu w trakcie badań rozwojowych nad substancją czynną powodują trudności w powieleniu próby. Łączenie kontroli, kalibracji i, tam gdzie jest to możliwe, kwalifikacji sprzętu zapewnia jakość substancji czynnej podczas tej fazy rozwoju.

19.61 Walidacja procesu jest przeprowadzana zgodnie z pkt 12, wówczas gdy serie są produkowane do użytku komercyjnego, nawet, jeżeli takie serie są produkowane jako pilotowe lub na małą skalę.

19.7 Zmiany

19.70 Podczas etapu badań rozwojowych należy spodziewać się zmian wynikających z rozwoju wiedzy i zwiększania skali produkcji. Każda zmiana dotycząca procesu produkcji, specyfikacji lub metod analitycznych będzie właściwie udokumentowana.

19.8 Kontrole laboratoryjne

19.80 Metody analityczne stosowane do oceny jakości substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych nie muszą być na tym etapie poddane walidacji, powinny jednak być oparte na przesłankach naukowych.

19.81 Istnieje system przechowywania prób archiwalnych wszystkich serii. System ten zapewnia, że przechowywana jest odpowiednio duża próba z danej serii, przez odpowiednio długi czas po jej zatwierdzeniu, albo po zakończeniu lub przerwaniu użycia.

19.82 Dla istniejących substancji czynnych, przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych, należy przyjąć pojęcia terminu ważności i terminu powtórnego badania, zdefiniowane w pkt 11.6. Przepisy określone w pkt 11.6 nie dotyczą nowo opracowanych substancji czynnych, znajdujących się we wczesnej fazie badań klinicznych.

19.9 Dokumentacja

19.90 Istnieje system zapewniający, że informacje uzyskane w trakcie badań rozwojowych i produkcji substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych są udokumentowane i dostępne.

19.91 Badania rozwojowe i wdrażanie metod analitycznych, wykorzystywanych do oceny jakości przeprowadzanej w celu zwolnienia serii substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych, są odpowiednio udokumentowane.

19.92 Należy opracować i wdrożyć system przechowywania zapisów i dokumentacji produkcji i kontroli. System ten zapewni, że dokumenty są przechowywane przez odpowiednio długi czas po zatwierdzeniu albo zakończeniu lub przerwaniu stosowania danej serii substancji czynnej.